TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur A. DESGREZ

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
—
1912

TITRES UNIVERSITAIRES

Licencié ès sciences physiques (1890).
Docteur ès sciences physiques (1894).
Docteur en médecine (1895).
Agrégé de la Faculté de médecine de Paris, section des Sciences physiques (1898).

FONCTIONS DANS L'UNIVERSITÉ ET HORS DE L'UNIVERSITÉ

Interne en Pharmacie des Hôpitaux (1887).
Professeur de Physique et de Chimie à l'Association polytechnique (1891-1896).
Préparateur des Travaux pratiques de Chimie à la Faculté de Médecine (1895).
Chef du Laboratoire de Pathologie et Thérapeutique générales (1896-1908).
Archiviste de la Société chimique (1898-1906).
Professeur de Matière médicale, Pharmacologie et Thérapeutique à l'École Dentaire de Paris, depuis 1903. Vice-Président du Corps enseignant de cette École (1910-1912).
Membre du Jury d'Agrégation des Facultés de Médecine, section des Sciences physiques (1904).
Secrétaire du Conseil de l'Association pour l'avancement des Sciences, depuis 1906.
Chef des Travaux chimiques à la Faculté de Médecine, depuis 1908.
Membre de la Commission administrative des Lycées de Jeunes Filles de Paris, depuis 1907.
Vice-Président de la Société philomathique (1912).
Vice-Président de la Société chimique (1912).
Collaborateur au *Bulletin de la Société chimique*, au *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, au *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, à la *Gazette médicale de Paris*, au journal *Paris médical*, au *Dictionnaire de Physiologie* de Charles Richet et à la *Revue Scientifique*.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société de Biologie.
Membre de la Société chimique de France.
Membre de la Société philomathique.
Membre de l'Association française pour l'avancement des Sciences.
Membre de la Société d'Hygiène alimentaire et d'alimentation rationnelle de l'homme.

DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Lauréat de l'Internat en Pharmacie des Hôpitaux de Paris (Médaille d'or, 1891).
Officier d'Académie (1901).
Officier de l'Instruction publique (1907).
Chevalier de la Légion d'honneur (1908).

ENSEIGNEMENT
ET TRAVAUX ORIGINAUX

Je diviserai cet exposé en deux parties :

I. — Aperçu général sur les méthodes d'enseignement et l'ensemble des travaux originaux ;

II. — Revue analytique des travaux groupés par ordre de sujets, cette Revue comprenant :

A. — Recherches de chimie pure;

B. — Recherches de chimie médicale.

I. — APERÇU GÉNÉRAL SUR LES MÉTHODES D'ENSEIGNEMENT ET LES TRAVAUX ORIGINAUX

Je crois devoir présenter, au début de cette Notice, un résumé des idées qui m'ont guidé dans les enseignements théorique et pratique que j'ai eu l'honneur de faire à la Faculté et dans les Hôpitaux.

Il m'a paru qu'il conviendrait de même, pour épargner quelque peine au lecteur, de condenser, en une sorte d'aperçu général, les résultats essentiels de mes recherches de laboratoire.

Enseignement

On sait que l'étudiant en médecine doit s'assimiler, en quelques années, un programme de connaissances très varié et très étendu. Les études de chimie occupent, dans ce programme, une place nécessaire, justifiée par des raisons que personne ne discute, mais il faut reconnaître que cette place doit être modeste, sinon comme importance, du moins comme développement.

Telle est la considération qui a guidé mon enseignement, soit dans la chaire du professeur, soit dans la direction des Travaux pratiques.

I. — **Dans la chaire.** — J'ai toujours composé l'enseignement théorique avec les notions que je jugeais strictement indispensables à l'intelligence de la Physiologie, de la Pathologie et de la Thérapeutique. Mais, chaque fois qu'elles se présentaient, je développais, avec force détails, les indications d'ordre technique relatives aux méthodes d'analyses, de même que celles qui intéressaient le diagnostic ou le pronostic, c'est-à-dire la Clinique. J'ai trouvé un auditoire tellement attentif à ce genre de leçons que, sur les trois conférences qui m'étaient confiées chaque semaine, j'ai décidé, avec l'assentiment du professeur, M. Armand Gautier, de consacrer l'une d'elles à traiter les questions d'ordre pratique que mes élèves m'apportaient des divers services hospitaliers fréquentés par eux. Veut-on quelques exemples ? C'était tantôt un calcul biliaire dont nous avions à déterminer la composition et les origines ; tantôt il fallait indiquer et expliquer les méthodes de dosage des graisses dans un lipome ou dans les fèces, ou encore choisir les réactions qui permettent la recherche du sang, donner les raisons qui contre-indiquent un aliment dans tel cas pathologique, etc. La plupart du temps, c'était un chef de service qui nous envoyait ainsi, par un élève de son entourage, les questions chimiques afférentes aux sujets étudiés sous sa direction. Pourrait-on craindre qu'un tel mode d'enseignement abaissât le niveau des études ? Je ne le pense pas, car on élèvera toujours le niveau moyen des études en attirant un plus grand nombre d'auditeurs autour d'une chaire et en augmentant l'intérêt de la leçon. Le meilleur procédé pour y réussir consiste à s'étendre avec détail sur les

questions qui correspondent le mieux aux besoins du futur praticien.

La méthode d'enseignement magistral qui me paraît préférable consiste d'abord à traiter non pas une partie du programme, mais le programme complet en une année, à fixer le choix de l'étudiant sur les choses essentielles et, ceci fait, à ne jamais craindre de trop expliquer ou répéter les choses fondamentales.

Un tel enseignement ne sera jamais présenté dans aucun livre, car le texte où se trouveraient de fréquents appels à l'attention, des répétitions même variées dans la forme et des explications copieuses, ce texte-là pourrait paraître quelque peu ridicule. Il en est tout autrement de l'enseignement oral où il me semble sans intérêt d'apporter le texte d'une leçon que l'auditeur étudierait plus commodément dans un livre. Si la méthode que j'ai suivie est bonne, comme je le crois, pour tout enseignement, elle me paraît indispensable dans un programme où plusieurs sciences se prêtent un mutuel appui, où il n'y a notion vraiment utile que celle qui demeure bien précise dans l'esprit et solidement étayée sur une démonstration expérimentale. Les doctrines les plus élevées de la médecine tiennent leur valeur de la rigueur des observations qui leur servent de base. Mais ces observations sont souvent faites avec l'aide des sciences auxiliaires. Si donc nous apprenons à nos élèves les faits et les procédés pratiques les plus utiles, nous les préparerons à mieux comprendre les doctrines même les plus élevées et nous n'aurons pas contribué à abaisser le niveau des connaissances médicales.

Et puis, la meilleure façon de faire accepter et surtout assimiler ce que l'on appelle l'enseignement élevé, n'est-ce pas encore de l'administrer par petites doses, comme conséquence des faits et des explications pratiques qui maintiennent la curiosité et l'attention en haleine ?

II. — **Dans la direction des travaux pratiques**, j'ai soumis à l'approbation de M. Armand Gautier des programmes également basés sur les considérations que je viens d'indiquer pour l'enseignement magistral. Le nombre des exercices est limité aux manipulations les plus utiles. L'élève peut ainsi consacrer plus de temps à chacune d'elles et se familiariser tout à l'aise avec les difficultés de la technique. Si, par exemple, quarante déterminations ou dosages paraissent réaliser ce que l'on pourrait considérer comme étant le programme complet, j'ai pensé que l'étudiant aurait plus d'intérêt à faire, avec le temps et les soins désirables, vingt déter-

minations types, qu'à se presser pour faire les quarante operationa dans le même temps. S'il a bien fait vingt exercices, il emporte des travaux pratiques la juste conviction qu'il s'acquitterait non moins bien, le cas échéant, avec les indications des livres, des opérations qu'il n'a pas eu le temps d'exécuter à nos séances de la Faculté. Avec un petit nombre d'exercices pratiques, effectués posément, on peut former la main, de même que l'on peut former l'esprit avec un petit nombre de leçons bien préparées pour l'assimilation.

Pour tirer des travaux pratiques tout le profit désirable, j'ai décidé de faire quelques conférences préliminaires sur l'intérêt que présentent les manipulations au point de vue physiologique, pour les élèves de première année, et au point de vue clinique, pour ceux de troisième année. En appelant l'attention des étudiants sur la manière d'interpréter les résultats des manipulations, sur la signification de ces résultats et les notions essentielles qu'ils fixent dans l'esprit, j'ai pu me rendre compte, par le nombre et l'attention des auditeurs, de l'intérêt que présentaient ces conférences.

Dans les laboratoires, les indications techniques sont ensuite données mais fragmentées en deux ou plusieurs parties, de façon que l'élève ne puisse introduire ni confusion ni hâte dans la pratique des opérations. Enfin, les élèves sont interrogés par leur préparateur et par moi au cours des dernières manipulations. Les notes données à ces examens ne peuvent laisser aucun doute dans notre esprit, parce que noua connaissons individuellement nos élèves. Elles ne donnèrent, en effet, jamais lieu à aucune réclamation.

Lorsqu'un élève n'obtient pas une note suffisante, il est autorisé par la Commission scolaire à repasser l'examen un mois plus tard. En cas de nouvel échec, il doit recommencer les travaux pratiques l'année suivante. Les notes de ces examens sont portées au dossier de l'étudiant et très souvent consultées au moment des examens officiels. Si les méthodes qui fonctionnent ainsi à nos travaux pratiques se généralisaient avec un caractère plus officiel, elles contribueraient dans une large mesure à diminuer, au double profit des juges et des étudiants, la charge des futurs examens de fin d'année. N'auraient-elles pas aussi l'avantage de détourner à temps, vers des horizons plus accessibles, des étudiants qui ont été orientés à tort vers notre Faculté ?

III. — **Dans l'ordre de l'enseignement clinique**, j'ai organisé pendant plusieurs années, sous la direction de M. Bouchard, avec mes collègues MM. Claude et Balthazard, des conférences de vacances sur l'application au diagnostic des méthodes de laboratoire. Ces conférences réunissaient chaque année une trentaine d'auditeurs venus de la province ou de l'étranger.

Plusieurs professeurs ou agrégés ont, en outre, bien voulu m'appeler à faire, dans leur service, des conférences de chimie appliquée à la clinique. Chez MM. Hutinel, Segond et Pierre Teissier, ces conférences ont été suivies avec assiduité par les élèves du service auxquels s'ajoutaient un certain nombre de bénévoles venus des divers points de l'hôpital.

Chez MM. Segond, Pierre Delbet et Brocq, j'ai pu effectuer et diriger des recherches d'autant plus intéressantes pour l'instruction des élèves qu'elles portaient sur des malades qu'ils avaient effectivement sous les yeux.

L'initiative des maîtres qui ont fait appel à mon modeste concours mériterait, je crois, d'être imitée. Nous ne connaissons que très peu de chose des modifications chimiques que la maladie imprime à nos organes. Ces questions constituent un domaine presque inexploré, largement ouvert, dans nos hôpitaux, aux chercheurs initiés aux méthodes de la chimie médicale. C'est sur ce terrain d'application, où ils reçoivent le meilleur accueil, que les agrégés, chefs de travaux et préparateurs des sciences fondamentales feront toujours le plus éloquemment, bien qu'elle soit depuis longtemps superflue, la démonstration de l'utilité de leurs leçons et de leurs services.

Résumé succinct des Travaux originaux.

A. — RECHERCHES DE CHIMIE PURE

Mon premier Maître, dans la recherche scientifique, fut M. Béhal dont les travaux honorent depuis longues années l'École supérieure de Pharmacie de Paris. Il était pharmacien en chef de l'hôpital Bichat lorsque j'y arrivai, en juillet 1887, comme interne en pharmacie. On ne résistait pas

à l'ascendant que ce jeune maître exerçait autour de lui. Il donnait l'exemple d'un travail incessant et savait persuader au plus timide de ses élèves que la volonté doit triompher de tous les obstacles. Nous fûmes ainsi quelques-uns entraînés par la parole et l'exemple, qui, tout en travaillant aux côtés du maître, dans son petit laboratoire de l'hôpital, devînmes successivement, pendant notre Internat, bacheliers, licenciés et docteurs. Et notre patron, qui avait plus de mérite que nous dans la réussite, éprouvait une joie égale à la nôtre à l'occasion de chacun de nos succès.

M. Béhal publia plusieurs travaux en collaboration avec moi. Nous avons d'abord montré que les acides organiques se combinent directement avec les carbures non saturés et que l'on peut, par action de l'eau seule, transformer les combinaisons ainsi obtenues dans les acétones correspondantes. Nous avons également réussi à fixer les mêmes acides sur la fonction éthylénique de l'alcool allylique.

Dans une autre série de recherches, nous avons abouti à la formation de dérivés organiques dans lesquels le soufre se comporte comme élément quadrivalent.

Sur la recommandation de M. Béhal, j'entrai, en 1891, au laboratoire du regretté professeur Charles Friedel qui occupa successivement, à la Sorbonne, les chaires de Minéralogie et de Chimie organique. En y poursuivant les recherches commencées sur les carbures non saturés, je fus assez heureux pour hydrater directement les composés acétyléniques. Cette réaction, qui réalisait une méthode simple de synthèse de l'aldéhyde ordinaire et d'un certain nombre d'acétones, fit le sujet de ma thèse de doctorat ès sciences.

En appliquant la méthode au chlorure d'aluminium de Friedel et Crafts, j'ai pu établir un nouveau procédé de synthèse des nitriles aromatiques par action du cyanogène sur les carbures benzéniques.

Quelques années après, au laboratoire de M. Bouchard, j'ai découvert un mode de décomposition du chloroforme, du bromoforme et du chloral par la potasse aqueuse. Dans cette décomposition qui se fait à froid, il se produit non plus de l'acide formique, comme dans la réaction de Dumas, mais de l'oxyde de carbone et de l'eau. J'ai proposé de mettre à profit ce mode de décomposition pour la recherche toxicologique du chloroforme, en établissant que l'on peut ainsi reconnaître 1 centimètre cube de ce liquide dissous dans 400 centimètres cubes d'eau.

B. — RECHERCHES DE CHIMIE MÉDICALE

Pendant mon Internat en pharmacie, j'avais eu de fréquentes occasions de constater combien est grand le nombre des questions cliniques, surtout des questions relatives à la nutrition, qui ont progressé grâce aux notions et aux procédés d'enquête de la chimie. L'opinion que je m'étais ainsi faite devait se fortifier au laboratoire du professeur Bouchard, lorsque j'y vins, en 1894, préparer ma thèse de doctorat en médecine.

Cette thèse, inspirée par M. Charrin, alors chef du Laboratoire, fut une contribution à l'étude des sérums, plus spécialement du sérum antidiphtérique. J'ai surtout mis en évidence les phénomènes de dénutrition que produit une dose légèrement exagérée de ce sérum. J'en ai déterminé la tolérance et la toxicité, et, si ces effets secondaires des sérums ont été mieux et plus complètement décrits depuis mon travail, j'étais du moins le premier à les signaler à l'attention du médecin.

Depuis cette époque, je n'ai pas quitté la Faculté de Médecine, et, après avoir passé quelques mois au Laboratoire des Travaux pratiques de chimie, comme préparateur, je suis revenu au Laboratoire de M. Bouchard où je devais travailler pendant douze ans.

Les recherches que j'ai faites depuis cette époque peuvent être rangées, pour la commodité de mon exposé, en cinq groupes relatifs à la chimie analytique, à la nutrition normale, à la nutrition pathologique, aux intoxications et à l'hygiène. Sans entrer dans des détails qui feraient double emploi avec l'exposé analytique qui suivra, je ne veux indiquer ici que les résultats essentiels de mes principales recherches.

Chimie analytique. — Dosage du carbone total. — M. Bouchard ayant montré l'intérêt qui s'attache au dosage du carbone total urinaire pour la détermination de l'activité hépatique, j'ai dû, en l'absence de tout procédé pratique, instituer une méthode nouvelle pour effectuer ce dosage. Une longue série d'essais m'a permis d'établir qu'il est possible de transformer complètement le carbone urinaire en acide carbonique par l'action, à chaud, d'un mélange convenable des acides chromique et sulfurique. J'ai imaginé pour ce dosage un appareil qui a été adopté.

Dosage de l'urée. — En présence des longueurs inhérentes aux méthodes proposées jusqu'à ce jour pour le dosage exact de l'urée, j'ai indiqué, avec M. Feuillié, un appareil et un mode opératoire commodes pour appliquer à l'urine le procédé de M. Bouchard. Nous avons fait une étude critique complète de ce procédé et j'ai pu ensuite, avec M. Robert Moog, en étendre l'application au sang. Pour ce liquide, nous avons montré qu'un mélange en proportions convenables d'acide azotique et d'azotate mercurique permet la précipitation intégrale des matières protéiques sans perte d'urée. Ce mode de préparation du sang est plus économique et beaucoup plus expéditif que le procédé à l'alcool employé jusqu'ici.

Gaz des eaux minérales. — M. Bouchard m'ayant associé à ses recherches sur les gaz qui se dégagent des eaux minérales, nous avons établi la composition complète des gaz fournis par les eaux de Bagnoles-de-l'Orne qui renferment 4,5 p. 100 d'argon et des traces d'hélium.

Sur la détermination de la molécule élaborée moyenne. — Au cours d'un travail sur les variations de la molécule élaborée moyenne sous l'influence des composés minéraux du phosphore, j'ai montré, avec J. Posen, qu'il est possible de trouver une molécule inférieure à 60, ce qui ne saurait être admis puisque le poids moléculaire de l'urée est de 60. Nous avons recherché les causes de cette anomalie. Elles sont les suivantes : 1° le dépôt qui se fait, dans une urine alcaline, des phosphates terreux dont le poids moléculaire, très supérieur à celui de l'urée, contribue, quand l'urine est acide, à élever le poids de la molécule moyenne; 2° un commencement de fermentation de l'urine avec transformation de l'urée en carbonate d'ammoniaque. De ce fait, on perd une grande partie de ce sel au moment de la détermination du résidu sec. Après avoir établi ces causes d'erreur, nous avons indiqué les moyens de les éviter.

Sur la présence d'oxyde de carbone dans le sang normal. Augmentation de ce gaz sous l'influence de l'anesthésie chloroformique. — J'ai mentionné, à propos de mes recherches de chimie pure, le mode de décomposition que j'ai découvert pour le chloroforme, sous l'influence des alcalis à froid. J'ai dit qu'il se fait presque quantitativement de l'oxyde de carbone.

Il devenait dès lors intéressant de savoir si la réaction alcaline de nos humeurs ne provoquerait pas un tel mode de décomposition. L'étude que j'ai faite de cette question avec M. Nicloux a montré que le sang normal contient des traces d'oxyde de carbone — ce qui n'avait pas été indiqué

avant nos recherches — et, de plus, que la proportion de ce corps augmente bien réellement, comme nous l'avions prévu, sous l'influence d'une anesthésie chloroformique un peu prolongée.

Recherches sur la nutrition normale. — Coefficients urologiques. — On sait que la valeur des coefficients urologiques constitue un des meilleurs critériums d'appréciation des échanges nutritifs. Frappé de voir divers auteurs assigner à ces coefficients des valeurs souvent différentes, j'ai pensé que ces divergences devaient tenir surtout à la nature variable des régimes suivis par les sujets en observation. Je me suis alors imposé, avec M. Ayrignac, la tâche de fixer, sur des sujets normaux, la valeur de six coefficients urologiques et celle de la molécule élaborée moyenne, ces déterminations étant faites avec six régimes alimentaires différents bien déterminés. A l'aide d'un millier environ d'analyses, nous avons fixé des valeurs qui peuvent être utilement consultées et ont pris place, à ce titre, dans divers traités d'analyse des urines.

Pour la molécule élaborée moyenne qui est de notion plus récente, j'ai cru devoir en faire une étude complète. J'ai trouvé, en particulier, avec J. Ayrignac, puis avec F. Caius, qu'elle peut s'accroître simplement lorsqu'on augmente dans un régime la proportion de chlorure de sodium. Ayant mis à l'étude les causes de cette constatation imprévue, j'ai pu, avec Mlle Guende, établir ce fait curieux qu'un excès de chlorure de sodium ralentit les élaborations intra-organiques. L'accroissement de la molécule élaborée moyenne se trouve donc être, dans ce cas encore, conforme aux prévisions du professeur Bouchard qui a introduit en urologie cette nouvelle méthode d'investigation.

Influence des composés organiques du phosphore sur la nutrition et sur le développement de l'organisme. — Une étude systématique de l'influence exercée par les dérivés organiques du phosphore sur l'économie n'avait pas été faite avant les travaux que j'ai entrepris, en 1899, avec M. Zaky, sur cette importante question. Les résultats isolés obtenus par quelques chercheurs, surtout par Danilewsky, avaient été contredits par d'autres, en particulier par M. E. Wildiers.

Nous avons poursuivi ces recherches pendant plusieurs années. Elles ont établi que les lécithines exercent sur les échanges nutritifs une influence favorable se traduisant par une amélioration des coefficients urologiques et par un accroissement du poids des animaux. Nous avons

montré ce fait essentiel que cet accroissement porte plus spécialement sur le squelette et le tissu nerveux.

La nucléine de la levure et l'acide nucléinique qui en dérive se comportent comme les lécithines. Toutes ces substances, ainsi que l'analyse immédiate du corps entier des animaux nous a permis de l'établir, provoquent une rétention d'azote et de phosphore. Ces éléments sont utilisés pour l'édification des tissus en voie de développement. Ce fait capital, confirmé depuis de divers côtés, en particulier par Yoshimoto, n'avait été, à ma connaissance, indiqué nulle part avant mes recherches.

Action de la choline et de la triméthylamine sur les sécrétions externes et sur les sécrétions internes. — Les lécithines, de même que les nucléines, renfermant des groupements de nature alcaloïdique, j'ai pensé qu'une partie de l'action utile de ces substances devait revenir à cette partie basique de leur édifice moléculaire. J'ai donc fait porter la suite de mes recherches sur l'alcaloïde le plus répandu dans les lécithines, à savoir la choline, puis sur la triméthylamine qui est, à son tour, la partie basique de la molécule de choline. J'ai trouvé que la choline excite les quatre sécrétions dont je me suis occupé, à savoir les sécrétions salivaire, biliaire, pancréatique et rénale. J'ai mesuré l'importance de ce pouvoir excito-sécrétoire en fixant la quantité, la densité, et, pour ce qui regarde le pancréas, l'activité protéolytique de la sécrétion. J'ai émis l'opinion que cette action devait être attribuée au groupement de la triméthylamine contenu dans la choline. MM. Gley et L. Camus ont vérifié un peu plus tard cette manière de voir.

J'ai supposé, dans un travail ultérieur, que cette action de la triméthylamine devait s'exercer sur les sécrétions internes et sur les processus nutritifs qui en dépendent. Les expériences que j'ai poursuivies avec MM. P. Regnier et R. Moog, sur le cobaye, sur le lapin, puis sur l'homme, établissent, en effet, que la triméthylamine provoque une épargne de la matière protéique et un accroissement de la destruction des composés ternaires, principalement des corps gras.

Ces résultats, d'abord intéressants par eux-mêmes, montrent, à un point de vue plus général, que les bases organiques formées dans nos tissus ne doivent pas être uniquement considérées comme des déchets qu'il importe d'éliminer ou de détruire au plus tôt, mais qu'elles peuvent exercer, transitoirement, une influence favorable sur les sécrétions glandulaires externes et internes.

ACTION DE LA CHOLINE ET DE LA GUANINE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE. — *Choline.* — J'ai été amené à rechercher, avec J. Chevalier, l'influence que la base constitutive des lécithines, la choline, exerce sur la pression artérielle. Nous avons établi que si certains auteurs indiquent de l'hypertension produite par cette base, c'est qu'ils en ont administré des doses élevées qui déterminent une hyperexcitabilité du système nerveux central; mais que, chez le chien, 4 milligrammes par kilogramme provoquent une chute de la pression atteignant 4 à 5 centimètres de mercure.

MM. Abderhalden et F. Müller ont récemment confirmé ces résultats.

Guanine. — L'action modératrice que le pancréas exerce à l'égard de certaines fonctions des capsules surrénales m'a donné l'idée de rechercher l'influence exercée sur la pression artérielle par une base qui prend surtout naissance dans le pancréas et que j'ai supposée, *a priori*, douée de propriétés antagonistes de celles d'une autre base, l'adrénaline, produite par les surrénales. Nous avons effectivement établi, M. Dorléans et moi, que la guanine, injectée au chien ou au lapin, à la dose de 2 à 3 centigrammes par kilogramme d'animal, produit une diminution de la pression artérielle atteignant 3 à 4 centimètres de mercure.

Recherches sur la nutrition pathologique. — LE MÉTABOLISME DANS LES DERMATOSES. — J'ai poursuivi, durant plusieurs années, dans le service de M. Brocq, avec la collaboration de M. J. Ayrignac, des travaux relatifs aux modifications des échanges nutritifs dans les dermatoses. Nous avons effectué ces recherches et exprimé leurs résultats en mettant à profit les récentes méthodes d'enquête données par M. Bouchard dans le fascicule intitulé *Troubles préalables de la nutrition* du Traité de Pathologie générale. Elles ont fourni les principaux résultats suivants :

L'adiposité est notablement accrue dans 53 p. 100 des dermatoses les plus diverses. Bien que l'excitation catalytique soit supérieure à la normale chez 89 p. 100 des malades, l'activité histolytique se trouve le plus souvent réduite. C'est dans la pelade, la pseudo-pelade et l'alopécie que cette diminution est le plus accentuée. Elle l'est moins dans les divers eczémas.

Le coefficient azoturique descend au-dessous de sa valeur normale dans 50 p. 100 des cas d'eczéma et de psoriaris et, dans 60 p. 100 des cas, le rapport de l'acide urique à l'urée se trouve très augmenté de même que le coefficient de déminéralisation.

Les rapports du phosphore et du soufre à l'azote total ont montré que

les albumines les plus riches en soufre, de même que les nucléo-albumines, subissent, dans les dermatoses, une désintégration très exagérée.

Étude de la dyscrasie expérimentale. — Les recherches que j'ai effectuées sur ce sujet, avec Mlle Guende et M. Adler, en créant, chez le cobaye, la dyscrasie acide expérimentale avec l'acide chlorhydrique ou avec des acides organiques, m'ont conduit à établir la possibilité de provoquer des troubles des échanges se manifestant par la réduction de l'histolyse, l'abaissement du coefficient azoturique, une désintégration accélérée des nucléo-albumines et des protéiques riches en soufre, de même encore qu'une déminéralisation excessive.

Il peut être intéressant, au point de vue de la pathologie générale, de remarquer, dans ce tableau, une sorte de reproduction synthétique des modifications du métabolisme que j'ai démontrées, d'autre part, avec M. Ayrignac, dans le plus grand nombre des affections cutanées.

Cas particulier de l'acide phosphorique. — Les applications thérapeutiques qui ont été faites de l'acide phosphorique en nature rendaient intéressante la question de savoir si ce corps provoquerait, à dose égale, les mêmes troubles de la nutrition que les acides précédents. Les expériences instituées sur ce sujet ont donné des résultats qui sont, pour la plupart, inverses de ceux fournis par l'acide chlorhydrique et les acides organiques. On constate, en effet, une meilleure utilisation des albumines, une épargne relative de celles qui sont riches en soufre ou qui contiennent du phosphore, une augmentation du coefficient d'oxydation du soufre, un départ normal des éléments minéraux.

Les phosphates acide et neutre de sodium se comportent comme l'acide phosphorique, avec de faibles différences que l'on trouvera relatées dans l'exposé analytique de ces travaux.

Collaboration a quelques travaux de M. Bouchard. — Dans le fascicule du Traité de Pathologie générale intitulé : *Troubles préalables de la nutrition*, M. Bouchard a bien voulu rappeler la part que j'ai prise aux recherches qu'il a instituées pour la détermination de l'histolyse normale et pathologique, pour fixer le rapport du carbone à l'azote urinaire, de même que pour l'étude de la transformation de la graisse en glycogène.

J'ajouterai encore que M. Bouchard m'a fait l'honneur de me demander une collaboration plus effective pour la nouvelle édition de cet ouvrage, actuellement en préparation.

Déterminations de toxicités. Relations entre les fonctions chimiques, la constitution, la grandeur moléculaire des corps et leur pouvoir toxique. — Composés acétoniques. — J'ai déterminé avec M. Saggio la toxicité relative des composés dits *acétoniques*: acétone, éther diacétique et acide β-oxybutyrique. En comparant ces toxicités à celles des acides propionique, butyrique et lactique, nous avons fixé le rôle joué par la fonction alcool secondaire dans la molécule de l'acide β-oxybutyrique. Nous avons ensuite déterminé l'action exercée à la longue par les composés *acétoniques*. Quelques-uns des accidents du coma diabétique ont été ainsi provoqués: diminution de la diurèse, déminéralisation et amaigrissement rapides, abaissement considérable du coefficient azoturique. Nous avons montré que les fonctions chimiques du foie sont entravées par les trois corps acétoniques, mais surtout par l'acide β-oxybutyrique. « Il en résulte, avons-nous dit, qu'à la nocivité de ces trois corps s'ajoutera celle des substances insuffisamment élaborées par le foie, et que l'acétonémie doit être comprise comme une intoxication produite par les corps acétoniques et par ceux qui, également toxiques, résultent d'une insuffisante élaboration de la matière protéique. » J'insiste à dessein sur cette conclusion, car elle devait être confirmée et précisée avec détail, au point de vue des causes, dans le Rapport présenté, en octobre dernier, au Congrès de médecine de Lyon, par MM. Hugounenq et Morel. De même, dans leurs publications sur ce sujet, MM. Marcel Labbé et Louis Violle, dans *la Presse médicale*, M. Henri Labbé, dans sa Thèse inaugurale, ont bien voulu rappeler et mettre à profit les résultats de ces recherches.

Sur la toxicité des nitriles. Influence de la constitution chimique sur cette propriété. — Mes recherches ont d'abord porté sur les deux nouveaux nitriles découverts par MM. Moureu et Bongrand, le cyanacétylène et le dicyanacétylène ou sous-azoture de carbone. L'intérêt de cette recherche réside surtout en ce que ces corps présentent une analogie de constitution étroite avec l'acide cyanhydrique et le cyanogène. J'ai montré que l'introduction du groupement acétylénique ($C \equiv C$) entre H et CAz de l'acide prussique et entre CAz et CAz du cyanogène diminue des trois quarts de sa valeur la toxicité de ces derniers corps et, d'autre part, que l'hyposulfite de soude est un antidote efficace du sous-azoture de carbone.

Ayant ensuite mis en évidence la faible toxicité des nitriles saturés, j'ai montré que cette toxicité croît avec le poids moléculaire dans une même série, mais surtout qu'elle augmente beaucoup si la molécule n'est

pas saturée. Les nitriles éthyléniques sont, en effet, plus toxiques que les nitriles saturés et les acétyléniques plus toxiques que les éthyléniques. Ce qui prouve bien que c'est à ce caractère de non-saturation qu'il faut rapporter l'accroissement de la toxicité, c'est que j'ai pu établir des différencea de même sens entre les amides correspondantes.

Relation entre le poids moléculaire, la constitution chimique et la toxicité d'un certain nombre de substances azotées. — Dans l'étude de cette question, nous avons effectué, M. Dorléans et moi, un grand nombre de déterminations sur la grenouille, le cobaye et le lapin. Elles ont porté aur quatorze aubstances pour la plupart de nature alcaloïdique et préaentant une ou plusieurs substitutions de groupementa carbonés. Ces déterminations ont établi, conformément à nos prévisions, que pour des corps de constitution chimique analogue, la toxicité décroît au fur et à mesure que la molécule se simplifie par détachement progressif des radicaux fixés sur l'azote. On est donc autorisé à dire que, dans cette désintégration des composés organiques qui constitue la désassimilation, les molécules deviennent d'autant moins toxiques qu'elles ont perdu, par hydrolyse ou par combustion, un plus grand nombre d'atomes de carbone.

Les résultats précédents ont été confirmés récemment, sur un certain nombre d'amines, par N. Belov.

Recherches se rapportant à l'hygiène. — Sur une nouvelle méthode de régénération de l'air confiné. — Nous avons fait connaître, M. V. Balthazard et moi, une méthode très simple de régénération de l'air confiné, basée sur la décomposition à froid du bioxyde de sodium par l'eau. Cette réaction donne de l'oxygène, tout en produisant la soude nécessaire à la fixation de l'acide carbonique $Na^2O^2 + H^2O = 2NaOH + O$.

Dans cette décomposition, le bioxyde de sodium se comporte, de plus, comme un oxydant énergique capable, ainsi que nous l'avona montré, de détruire lea substances toxiques et volatiles éliminées par l'organisme.

Nous avons établi que l'on peut entretenir la vie en vase clos en mettant à profit cette réaction et nous avons fait construire un appareil permettant à l'homme de pénétrer sans danger dans les milieux les plus toxiques. Notre dispositif a été reproduit et breveté par d'autres chercheurs en Angleterre. Fait curieux, il est revenu d'Angleterre en France pour être présenté à nouveau, mais non plus sous notre nom, à l'Académie des Sciences. M. le Professeur Bouchard, qui avait présenté

en 1900-1901 nos travaux et notre appareil à l'Académie, a bien voulu faire valoir notre droit de priorité. Nous avons donc eu la satisfaction d'apprendre que notre procédé et notre dispositif étaient employés avec succès dans la marine anglaise.

Ptomaïnes des conserves de poissons et de crustacés. — J'ai montré, dans ces recherches effectuées en collaboration avec F. Caius, que les conserves de thon, de sardines, de maquereaux à l'huile, de harengs, de maquereaux au vin blanc, de homard et de saumon renferment des ptomaïnes suivant une proportion comprise entre 0 gr. 20 et 0 gr. 60 par kilogramme.

Nous avons étudié l'influence des procédés de préparation des conserves sur ces quantités d'alcaloïdes, de même que les circonstances qui les font varier après ouverture des boîtes.

Les ptomaïnes ainsi isolées se sont montrées peu toxiques. Ingérées à faible dose, elles exercent une influence favorable sur l'appétit et la nutrition générale.

Comme nous n'avons pas trouvé de gaz putrides à l'ouverture des boîtes, nous pensons que les ptomaïnes ont dû prendre naissance avant la préparation des conserves. Nos recherches actuelles portent sur ce point.

II. — REVUE ANALYTIQUE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

A. — TRAVAUX DE CHIMIE PURE

Mes travaux de chimie pure sont du domaine de la chimie organique.

COMBINAISONS DES ACIDES GRAS AVEC LES CARBURES NON SATURÉS

Combinaisons des acides gras avec les carbures éthyléniques.
Béhal et Desgrez, *Comptes rendus, Acad. des Sciences*, t. CXIV, p. 676.

Action des acides organiques sur les carbures acétyléniques.
Béhal et Desgrez, *Comptes rendus, Acad. des Sciences*, t. CXIV, p. 1074.

Nous nous sommes proposé de trouver l'explication d'une réaction antérieurement découverte par M. Béhal, à savoir la transformation, sous l'influence de l'acétate d'argent, de l'heptine chloré 1, $C^5H^{11} - CH = CHCl$, en heptanone 2, $C^5H^{11} - CO - CH^3$. La réaction normale devrait, en effet, fournir l'heptanal $C^5H^{11} - CH^2 - CHO$.

Cette transformation s'expliquerait simplement en admettant que, dans une première phase, l'acétate d'argent pût agir comme la potasse, en donnant naissance à un carbure acétylénique et à de l'acide acétique :

$$\underset{\text{Heptylène chloré.}}{C^5H^{11} - CH - CHCl} + \underset{\text{Acétate d'argent.}}{CH^3 - CO^2Ag} = AgCl + \underset{\text{Heptine.}}{C^5H^{11} - C \equiv CH} + \underset{\text{Acide acétique.}}{CH^3 - CO^2H}$$

et que, dans une seconde phase, l'acide se fixât sur la fonction acétylé-

nique, à la façon des acides minéraux. Dans ce cas, en effet, l'action ultérieure de l'eau sur le dérivé obtenu devrait donner normalement naissance à une cétone. Ces considérations théoriques nous ont conduits à essayer l'action de l'acide acétique sur les carbures acétyléniques. Nous avons trouvé que, vers 280°, il y avait combinaison, et que, par action de l'eau sur le produit de la réaction, l'on obtenait les mêmes cétones que par l'action successive de l'acide sulfurique et de l'eau sur les carbures correspondants.

Nous pouvions expliquer comment, à haute température, l'œnanthylène chloré (heptène chloré) donne, avec l'acétate d'argent, un dérivé acétique qui, traité par l'eau, fournit l'heptanone 2.

Dans une première phase, en effet, l'acétate d'argent, agissant comme la potasse, fournit un carbure acétylénique, l'heptine, de l'acide acétique et du chlorure d'argent :

$$\underset{\text{Heptène chloré.}}{C^5H^{11}-CH=CHCl} + \underset{\text{Acétate d'argent.}}{C^2H^3AgO^2} = AgCl + \underset{\text{Heptine.}}{C^5H^{11}C\equiv CH} + \underset{\text{Acide acétique.}}{C^2H^4O^2}.$$

Dans une seconde phase, l'acide acétique se fixe sur ce carbure et fournit un dérivé acétique :

$$\underset{\text{Heptine.}}{C^5H^{11}-C\equiv CH} + C^2H^4O^2 = C^5H^{11}-\underset{\substack{|\\ O-CO-CH^3.}}{C}=CH^2$$

Enfin, cet éther acétique, saponifié par l'eau, à froid, donne l'alcool vinylique correspondant qui, par transposition moléculaire, fournit l'heptanone 2 :

$$\underset{\text{Ethanoate d'hepténylé.}}{C^5H^{11}-\underset{\substack{|\\ O-CO.CH^3}}{C}=CH^2} + H^2O = \underset{\text{Hepténol 2.}}{C^5H^{11}-\underset{\substack{|\\ OH}}{C}=CH^2} + C^2H^4O^2$$

$$\underset{\text{Hepténol 2}}{C^5H^{11}-\underset{\substack{|\\ OH}}{C}=CH^2} = \underset{\text{Heptanone 2.}}{C^5H^{11}-CO-CH^3}$$

Frappés de la facilité avec laquelle s'effectue cette réaction, nous avons pensé que la fonction éthylénique pourrait, elle aussi, fixer directement une molécule d'acide acétique. L'expérience a confirmé notre hypothèse : l'acide acétique se fixe directement, à 300°, sur les dérivés à fonction éthylénique, pour donner les éthers acétiques des alcools.

L'heptène, par exemple, fournit ainsi l'acétate d'heptyle :

$$C^5H^{11} - CH = CH^2 + CH^3 - CO^2H = C^5H^{11} - \underset{\displaystyle O - CO\,CH^3}{CH} - CH^3$$

Heptène — Acide acétique. — Acétate d'heptyle.

Les règles de fixation du résidu acide sont les mêmes que celles du reste sulfurique; on obtient toujours des alcools secondaires ou tertiaires, excepté dans le cas de l'éthylène.

Nous avons poursuivi cette étude sur un corps possédant à la fois une fonction carbure éthylénique et une fonction alcool : l'alcool allylique. Nous avons reconnu que la fonction éthylénique fixe une molécule d'acide acétique en même temps que s'éthérifie la fonction alcool; le corps qui résulte de cette réaction est la diacétine du propylglycol :

$$CH^2 = CH - CH^2OH + 2C^2H^4O^2 = H^2O + CH^3 - \underset{\displaystyle O^2C^2H^3}{CH} - CH^2 - O^2C^2H^3$$

Alcool allylique. — Diacétine du propylglycol.

SUR LA FORMATION DE DÉRIVÉS ORGANIQUES DANS LESQUELS LE SOUFRE SE COMPORTE COMME ÉLÉMENT QUADRIVALENT

Béhal et Desgrez, *Bull. de la Soc. chim.* [3], t. VII, p. 401.

Tentatives pour obtenir SO par l'action des métaux, entre autres de l'argent sur $SOCl^2$. — En présence du benzène, formation de l'oxyde de diphénylsulfine. — Les métaux Ag, Na, Zn réagissent sur les iodures de sulfines pour donner des iodures et des sulfures d'alcoyles. — Le zinc-éthyle donne avec l'iodure de triéthylsulfine le mercaptanate de zinc-éthyle.

Nous voulions reproduire des dérivés du soufre quadrivalent pour voir si, dans ces composés, la basicité observée dans les sulfines se conserverait.

Nous avons essayé aussi de préparer le thionyle SO, en faisant réagir sur le chlorure $SOCl^2$ différents métaux, entre autres l'argent en poudre. La réaction, dans ce cas, est extrêmement violente : il se forme de l'acide sulfureux, du chlorure et du sulfure d'argent. Pour la modérer, nous

avons opéré en présence du benzène et nous n'avons obtenu que de l'oxyde de diphénylsulfine $C^6H^5 - SO - C^6H^5$.

Nous avons pensé à enlever aux sels de sulfonium un atome d'halogène ou bien à le remplacer par un reste de carbure, mais les expériences n'ont pas donné le résultat désiré.

En faisant réagir l'argent, le zinc ou le sodium sur l'iodure de triméthylsulfonium, nous n'avons obtenu que de l'iodure et du sulfure de méthyle. Dans toutes ces réactions, le soufre tend à redevenir bivalent; c'est ainsi que le zinc-éthyle réagit sur l'iodure de triméthylsulfonium en donnant du mercaptanate de zinc-éthyle $C^2H^5 - S - Zn - C^2H^5$.

HYDRATATION DIRECTE DES CARBURES ACÉTYLÉNIQUES

Hydratation de l'acétylène, formation de paraldéhyds.
Bull. de la Soc. chim. [3], t. XI, p. 362.

Hydratation de l'allyléns.
Bull. de la Soc. chim. [3], t. XI, p. 391.

Hydratation du méthylbutylacétylène et du phénylacétylène.
Bull. de la Soc. chim. [3], t. IX, p. 641.

Sur la formation ds deux acétones par hydratation des carbures acétyléniques substitués.
Bull. de la Soc. chim. [3], t. IX, p. 883.

Ces diverses communications, réunies dans un mémoire publié aux *Annales de physique et de chimie* ([7], t. III, p. 209), ont fait le sujet de ma thèse de doctorat ès sciences.

C'est M. Berthelot qui a montré le premier la possibilité de fixer les éléments de l'eau sur les carbures non saturés et d'obtenir ainsi les alcools correspondants. Pour réaliser ces synthèses dont les plus mémorables sont celles des alcools éthylique et isopropylique, M. Berthelot avait recours à l'intervention d'un acide auxiliaire, l'acide sulfurique. La fixation d'eau sur le carbure se fait ainsi en deux phases; il se forme d'abord un éther sulfurique qui est, en même temps, acide monobasique.

La saponification par l'eau du composé ainsi formé conduit à l'alcool correspondant.

J'ai pensé que si l'on pouvait fixer les éléments de l'eau sur les carbures non saturés, de la même manière que nous avions réussi, M. Béhal et moi, dans les recherches décrites plus haut, à fixer l'acide acétique, on obtiendrait les produits d'hydratation de ces carbures, sans passer par l'éthérification. A cet effet, j'ai mis en présence les carbures et l'eau à des températures progressivement croissantes. — Comme premier résultat, je suis arrivé à constater ce fait assez curieux que les carbures acétyléniques, considérés comme très instables aux températures élevées, n'étaient pas décomposés à 360°, pourvu qu'ils se trouvassent en présence de corps stables à la même température. C'est ainsi que l'eau suffit à reculer singulièrement cette limite de résistance à l'action de la chaleur.

Les expériences que j'ai effectuées en tubes scellés, à des températures variant entre 300 et 325°, m'ont permis de transformer en acétones tous les carbures acétyléniques sur lesquels j'ai opéré. — Pour les deux premiers termes de la série grasse, l'acétylène et l'allylène qui sont gazeux, j'ai éprouvé quelque difficulté à enfermer dans mes tubes une quantité de carbure suffisante pour obtenir un produit qui pût être caractérisé. Après nombre d'essais infructueux tentés avec ces carbures gazeux condensés dans du charbon, j'ai songé à utiliser la propriété connue des acides acétylène et allylène-carboniques de se décomposer par la chaleur avec production d'acétylène et d'allylène. C'était un moyen pratique d'obtenir, dans les tubes mêmes, un carbure naturellement très pur, en quantité proportionnelle à la dose d'acide mise en jeu. Comme l'hydrate d'acide carbonique n'est pas stable aux températures élevées, il ne pouvait exercer aucune influence sur l'hydratation des carbures dans les conditions où je me plaçais.

La préparation des autres carbures acétyléniques, effectuée selon les indications classiques, m'a fréquemment donné des rendements assez minimes. J'ai dû chercher et j'ai indiqué, dans mon mémoire, quelques formes de manipulations qui m'ont permis d'améliorer ces rendements.

Le tableau suivant résume l'ensemble de toutes mes expériences :

CARBURES	PRODUITS D'HYDRATATION
1° *Acétyléniques vrais :* $R - C \equiv H$.	
Acétylène $CH \equiv CH$ (*Éthine*).	Paraldéhyde $(C^2H^4O)^3$.
Allylène $CH^3 - C \equiv CH$ (*Propine*).	Acétone ordinaire $CH^3 - CO - CH^3$. (*Propanone*).
Œnanthylidène $C^5H^{11} - C \equiv CH$ (*Heptine* 1).	Méthylpentylcétone $C^5H^{11} - CO - CH^3$. (*Heptanone* 2).
Caprylidène $C^6H^{13} - C \equiv CH$ (*Octine* 1).	Méthylhexylcétone $C^6H^{13} - CO - CH^3$. (*Octanone* 2).
Phénylacétylène $C^6H^5 - C \equiv CH$. (*Phénéthinyle*).	Acétophénone $C^6H^5 - CO - CH^3$. (*Éthanoylphène*).
2° *Acétyléniques substitués :*	
$R - C \equiv C - R$ *ou* $R - C \equiv C - R'$ Méthylbutylacétylène $CH^3 - C \equiv C - C^4H^9$ (*Heptine* 2).	Méthylpentylcétone $CH^3 - CO - C^5H^{11}$. (*Heptanone* 2). Éthylbutylcétone $C^2H^5 - CO - C^4H^9$. (*Heptanone* 3).
Méthylamylacétylène $CH^3 - C \equiv C - C^5H^{11}$ (*Octine* 2).	Méthylhexylcétone $CH^3 - CO - C^6H^{13}$. (*Octanone* 2). Éthylpentylcétone $C^2H^5 - CO - C^5H^{11}$. (*Octanone* 3).
Diphénylacétylène $C^6H^5 - C \equiv C - C^6H^5$ (*Tolane, diphényléthine*).	Désoxybenzoïne $C^6H^5 - CO - C^7H^7$.

L'examen de ce tableau conduit aux deux conclusions générales suivantes :

1° Les carbures acétyléniques vrais sont transformés en méthylcétones par hydratation directe. Il n'y a d'exception que pour le premier terme, l'acétylène, qui donne l'aldéhyde. Pour ce premier terme, les divers savants qui se sont occupés de son hydratation ont mentionné des résultats différents. M. Berthelot avait obtenu l'alcool vinylique : MM. Lagermark et Eltekoff avaient été conduits à l'acide crotonique. M. Berthelot et M. Zeisel expliquèrent ce dernier résultat par une impureté de l'acétylène (bromure de vinyle). M. Kutscherow ayant hydraté l'acétylène par la méthode des sels mercuriques qu'il venait de découvrir, obtint l'aldéhyde ordinaire. Les divergences de résultats indiquées par les auteurs précédents semblent provenir des impuretés diverses qui souillent l'acétylène suivant ses origines. La réaction à laquelle je me suis adressé (décomposition de l'acide acétylène-dicarbonique) pour obtenir ce carbure m'a mis, je crois, à l'abri d'un reproche de cet ordre.

2° Les carbures substitués ne donnent naissance, lorsque leur formule est symétrique, qu'à une seule acétone :

$$R - C \equiv C - R + H^2O = R - CO - CH^2 - R.$$

Ils permettent toujours d'obtenir, lorsque leur formule est dissymétrique, les deux acétones indiquées par la théorie :

$$R - C \equiv C - R' + H^2O = R - CO - CH^2 - R'.$$
$$R - C \equiv C - R' + H^2O = R - CH^2 - CO - R'.$$

Ces résultats sont identiques, en tous points, à ceux qui ont été obtenus à l'aide des méthodes indirectes, soit avec l'acide sulfurique, soit avec les sels de mercure.

SYNTHÈSE DE QUELQUES NITRILES AROMATIQUES

Synthèse du nitrile benzoïque.
Bull. de la Soc. chim. [3], t. XIII, p. 735.

Nouvelles synthèses de quelques nitriles aromatiques.
Bull. de la Soc. chim., t. XI, pp. 822 et 1107.

Les réactions du cyanogène, radical composé, ont permis depuis longtemps de rapprocher ce corps des éléments de la famille du chlore. Cette analogie permettait de supposer que le cyanogène pourrait se substituer à l'hydrogène des composés organiques comme le chlore lui-même. J'ai cherché à réaliser cette substitution pour les carbures aromatiques et j'ai eu recours, à cet effet, à la méthode au chlorure d'aluminium de MM. Friedel et Crafts.

Je l'ai appliquée à cinq carbures que j'ai pu transformer en nitriles avec un rendement moyen de 12 p. 100. Ces carbures sont le benzène, le toluène, deux xylènes et le mésitylène.

J'ai d'abord fait réagir le cyanogène sur le benzène à l'ébullition, sous une pression de quelques centimètres de mercure. Dans ces conditions, le groupement CAz se substitue à un atome d'hydrogène :

$$C^6H^6 + C^2Az^2 = C^6H^5CAz + HCAz,$$

c'est-à-dire que le nitrile benzoïque prend ainsi naissance. J'ai pu, dans une première expérience, isoler 22 grammes de ce corps que j'ai caractérisé par ses constantes physiques et la préparation de ses principaux dérivés (acide, éther, amide). L'étude détaillée des conditions les plus favorables au rendement m'a permis de montrer qu'il est inutile d'augmenter la pression pour favoriser la réaction ; qu'un grand excès de carbure et la température d'ébullition augmentent la proportion de nitrile formé, mais qu'à froid, au contraire, et avec une faible quantité de carbure, on obtient toujours un peu de phénylcarbylamine.

Appliquée au toluène, la méthode de synthèse précédente m'a donné le nitrile paratoluique. Des trois nitriles possibles, c'est le seul qui prenne naissance dans la réaction. Avec le métaxylène, la substitution se fait en position para relativement aux deux groupements méthyle et l'on obtient le nitrile de l'acide xylylique, diméthylbenzoïque 1. 2. 4. Le paraxylène m'a conduit au seul dérivé possible, c'est-à-dire au nitrile de l'acide 1. 2. 5, isoxylylique. Afin de généraliser la réaction, je l'ai encore appliquée au mésitylène, ce qui m'a conduit au nitrile de l'acide isodurylique, corps nouveau, très bien cristallisé.

SUR LA DÉCOMPOSITION DU CHLOROFORME, DU BROMOFORME ET DU CHLORAL PAR LA POTASSE AQUEUSE

Comptes rendus Acad. d. Sciences, t. CXXV, p. 780; *Bull. de la Soc. chim.* [3], t. XIX, p. 110.

Dumas a montré autrefois que la potasse alcoolique transforme le chloroforme en chlorure et formiate de potassium :

$$CHCl^3 + 4\,KOH = 3\,KCl + CHO^2K + 2\,H^2O.$$

Plus récemment, Prunier a établi qu'à une température inférieure à 30° il se forme encore, dans les mêmes conditions, des traces de formiate, mais surtout de l'oxychlorure de carbone et un peu d'hydrogène.

M. Bouchard m'ayant chargé d'étudier les gaz qu'il avait vus se produire quand on met en contact de la levure de bière, de l'eau chloroformée et de la lessive de potasse, m'a ainsi fourni l'occasion de montrer que le chloroforme se décompose par la potasse aqueuse, à froid, en

donnant, comme produit principal, non plus de l'acide formique, mais les générateurs de ce corps, l'oxyde de carbone et l'eau. Le gaz produit dans l'expérience de M. Bouchard est uniquement composé d'oxyde de carbone, mélangé d'une trace de vapeurs de chloroforme entraînées mécaniquement. La levure de bière est étrangère à sa formation. Elle l'active seulement, en jouant sans doute le rôle de corps poreux. Les copeaux de sapin, le chlorure de calcium, le bioxyde de manganèse, un courant de gaz inerte agissent d'une façon analogue. La réaction se fait donc aux dépens du chloroforme et de la potasse. Comme le formiate est stable, en liqueur alcaline, on ne peut admettre sa formation préalable suivie d'une déshydratation. Il en résulte qu'il n'entre plus 3 molécules d'alcali en réaction, mais 1 ou 2 seulement:

$$CHCl^3 + 2\,KOH = 2\,KCl + H^2O + CO + HCl,$$
$$CHCl^3 + KOH = KCl + 2\,HCl + CO.$$

Tel est le mode principal de décomposition du chloroforme, quand on met en présence 10 grammes de ce corps avec 400 grammes d'eau tenant en dissolution 50 grammes de potasse. L'oxyde de carbone a été caractérisé par sa flamme bleue, sa combinaison avec le chlorure cuivreux en solution chlorhydrique, le réactif de M. Berthelot (azotate d'argent ammoniacal) et, enfin, l'analyse eudiométrique : 10 volumes de gaz se combinent avec 5 volumes d'oxygène en donnant 10 volumes d'acide carbonique. La production de formiate et de carbonate de potassium, aux dépens d'oxychlorure de carbone d'abord formé, n'est qu'accessoire.

La lumière solaire active, l'obscurité ralentit ce mode de décomposition du chloroforme. Une chaleur modérée l'accélère, comme la lumière, sans doute en augmentant la solubilité du chloroforme. La potasse mise en contact avec ce corps, sans l'intermédiaire de l'eau, ne donne aucun dégagement gazeux.

Le méthyl et le phénylchloroforme ne donnent pas cette réation. Il en est de même du chlorure de méthylène et du tétrachlorure de carbone. Le bromoforme se décompose comme le chloroforme, mais plus facilement, en raison de sa moindre solubilité. L'iodoforme, insoluble dans l'eau, n'est pas décomposé.

Le chloral, comme on devait s'y attendre, donne la même réaction que le chloroforme, mais plus rapidement. La chaleur dégagée dans la pre-

mière phase de sa destruction, en formiate et chloroforme, rend plus active l'action de la potasse sur le chloroforme d'abord formé.

Les carbonates et bicarbonates alcalins ne provoquent pas de décomposition analogue. L'ammoniaque est, de même, sans action à froid.

On sait que la recherche toxicologique du chloroforme se fait, soit en recueillant dans une solution d'azotate d'argent le chlore et l'acide chlorhydrique provenant de sa décomposition par la chaleur, soit en provoquant la formation d'une carbylamine. Ces deux réactions ne sont nullement caractéristiques. D'autres composés chlorés volatils donnent la première; l'iodoforme donne facilement la seconde. La production de 90 centimètres cubes d'oxyde de carbone, à froid, en solution alcaline étendue, aux dépens du chloroforme, m'a permis de reconnaître 1 centimètre cube de ce corps dissous dans 400 grammes d'eau. Le mode nouveau de décomposition du chloroforme dont j'ai ainsi établi les conditions pourra donc être mis à profit pour la recherche toxicologique de ce corps.

B. — TRAVAUX DE CHIMIE MÉDICALE

Je suis entré dans les laboratoires de la Faculté de Médecine au moment où l'orientation des recherches, dans les sciences physiques et naturelles, venait de se produire dans le sens des applications à la Physiologie et à la Clinique. Je n'ai donc fait que suivre exclusivement cette orientation.

Pour la commodité de mon exposé, je vais rapprocher mes recherches de chimie médicale par ordre de sujets, en me conformant à la division que j'ai donnée précédemment :

I. — Chimie analytique;
II. — Nutrition normale;
III. — Nutrition pathologique;
IV. — Intoxication;
V. — Hygiène.

I. — Chimie analytique.

SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE DE DOSAGE DU CARBONE TOTAL

Bull. de la Soc. de Biolog., t. XLIX, p. 1077, et *Bull. des Sc. pharmacolog.*, t. III, p. 345.

C'est dans ses leçons de 1895 que le professeur Bouchard appela l'attention des cliniciens sur l'utilité de la connaissance du carbone urinaire total. Il s'agissait de déterminer la valeur du rapport $\frac{C^t}{Az^t}$, d'autant plus faible que les oxydations éliminent normalement une plus grande quantité de carbone par les voies pulmonaire et hépatique.

En présence des difficultés, presque insurmontables dans la pratique, de l'application du procédé Dumas au dosage du carbone des urines, j'ai recherché et institué une méthode nouvelle consistant à transformer totalement le carbone en acide carbonique par un mélange en proportions convenables des acides sulfurique et chromique.

Je me suis assuré, par un grand nombre d'essais effectués sur les substances éliminées par l'organisme, que leur oxydation par ces réactifs donnait toujours lieu, à moins de 0,5 p. 100 près, à une transformation complète de leur carbone en acide carbonique. Ces dosages préliminaires ont porté sur les acides urique, hippurique, lactique, palmitique, les crésols, l'indol, le scatol, la créatine, etc. Ils ont été pratiqués dans les conditions où ces matières se rencontrent dans les liquides analysés, c'est-à-dire dissoutes dans l'eau, associées entre elles, au chlorure de sodium, aux phosphates, aux sulfates alcalins, etc.

Pour doser le carbone des urines, on introduit 10 grammes d'acide chromique dans un ballon de 100 centimètres cubes à large col rodé intérieurement. Ce col est légèrement relevé autour du bouchon, de manière à former une petite rigole que l'on remplit d'acide sulfurique, pour assurer une fermeture rigoureuse. Le bouchon en verre, également rodé, qui s'adapte sur le col du ballon, livre passage :

1° A un réfrigérant à boules, disposé à reflux, c'est-à-dire verticalement, et destiné à condenser la vapeur d'eau qui se dégage des produits en réaction ;

2° A un tube recourbé à angle droit qui amène, vers la fin de l'opération, le courant d'air nécessaire pour entraîner l'acide carbonique resté dans l'appareil ;

3° A un tube à brome qui permet d'introduire 10 centimètres cubes d'urine et, par fractions, 30 centimètres cubes d'acide sulfurique concentré.

On chauffe doucement le ballon sur un bec de Bunsen allumé en veilleuse, de manière à pouvoir compter les bulles d'acide carbonique et à n'élever la température, jusqu'à l'ébullition du mélange, que vers la fin du dégagement gazeux. On cesse alors de chauffer pour établir dans l'appareil, à l'aide d'un aspirateur, un courant d'air modéré qui doit durer vingt minutes environ. Cet air est dépouillé d'acide carbonique par son passage dans une éprouvette à pied contenant de la chaux sodée.

A la suite du réfrigérant qui surmonte le ballon, le gaz se dessèche complètement dans un tube en U à ponce sulfurique. Il se rend ensuite dans un second tube semblable où il rencontre du ferrocyanure de potassium et du borate de soude desséchés : ces réactifs fixeront le chlore et l'acide chlorhydrique provenant du chlorure de sodium contenu dans les matières analysées. L'acide chlorhydrique résulte, en effet, de la décomposition de ce sel par l'acide sulfurique, et, d'autre part, l'acide chromique peut, à son tour, oxyder l'acide chlorhydrique avec dégagement de chlore. Quant à l'acide sulfureux qui résulte de la réduction de l'acide sulfurique par les matières organiques, il se trouve transformé en sulfate de chrome par l'acide chromique en excès. Le gaz vient enfin, à la suite de ces deux tubes en U, se fixer dans un tube de Liebig suivi d'un tube-témoin, le premier renfermant une solution de potasse à 48° B., le second de la ponce potassique. Un dernier tube en U, à ponce sulfurique, empêche l'eau de l'aspirateur d'altérer, par son évaporation, le résultat du dosage. Comme on le voit, on n'aura qu'à peser le tube de Liebig et le tube-témoin avant et après l'opération, la deuxième pesée pouvant d'ailleurs servir pour le dosage suivant, si on le fait dans la même journée.

La différence de poids de ces deux tubes donnera l'acide carbonique fourni par le carbone total des 10 centimètres cubes d'urine sur lesquels on opère. Les $\frac{3}{11}$ du poids ainsi obtenu représentent, comme l'on sait, le carbone correspondant. En multipliant par 100, on aura le carbone rapporté au litre d'urine. La durée totale d'un dosage ainsi conduit est de

deux heures environ. Il est à peine besoin de faire remarquer que l'on pourra procéder simultanément à deux ou trois dosages semblables, ou que d'autres opérations, telles qu'un dosage d'azote ou d'urée, pourront se faire en même temps.

Les résultats du dosage ainsi pratiqué peuvent, comme je l'ai dit plus haut, présenter, dans certains cas, un déficit en carbone de 0,5 p. 100 ; cet écart, négligeable dans la pratique, tient surtout à la production d'oxyde de carbone, dont on peut démontrer la formation par le réactif de M. Berthelot. Si l'on désirait donner au dosage une rigueur plus grande, on pourrait intercaler, sur le trajet des gaz, le dispositif imaginé de M. A. Gautier pour la transformation de petites quantités d'oxyde de carbone en acide carbonique. Il se compose de deux tubes en U se suivant, et contenant : le premier, de l'acide iodique anhydre, séché à 280°, qui transforme l'oxyde de carbone en acide carbonique ; le second, du cuivre réduit, pulvérulent, qui absorbe les vapeurs d'iode provenant de la réaction précédente. Ces deux tubes plongent l'un et l'autre dans un bain d'air ou d'acide sulfurique, chauffé à 80°.

On peut également, pour un dosage rigoureux, faire passer le gaz qui sort de l'appareil dans un tube de verre renfermant de l'oxyde de cuivre et chauffé sur une grille à combustion (Lambling).

J'ai utilisé cette méthode pour un grand nombre de dosages de carbone total qui ont permis à M. Bouchard d'établir quelques rapports urinaires nouveaux.

Répartition comparative, dans les divers émonctoires, de l'azote et du carbone de l'albumine élaborée.

Bull. Soc. Biolog. [10], t. IV, p. 940, et *Traité de Patholog. génér.*, t. III, Troubles préalables de la nutrition, pp. 227 et 250.

Depuis lors, d'autres chercheurs (Charrin et Guillemonat, Chapelle, Durandeau, Borst, G. Périer, G. Leven, Prosper Merklen, Chuche) ont eu recours à ce procédé pour déterminer le rapport $\frac{C^t}{Az^t}$ dans un grand nombre d'états pathologiques. Ils ont confirmé cette notion d'abord établie par M. Bouchard, à savoir que ce rapport s'élève d'autant plus au-dessus de sa valeur normale 0,87 que les oxydations intra-organiques sont plus ralenties.

SUR LE DOSAGE DE L'URÉE

A. Desgrez et E. Feuillié, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, t. CLIII, p. 1007.

Les longueurs des méthodes exactes appliquées au dosage de l'urée, constituent un obstacle sérieux pour les observations biologiques qui nécessitent un grand nombre de dosages. Cette considération nous a amenés à reprendre l'étude des méthodes basées sur la décomposition de l'urée par le réactif de Millon :

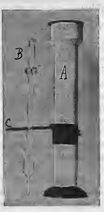
$$COAz^2H^4 + AzO^3H + AzO^2H = Az^2 + CO^2 + AzO^3AzH^4 + H^2O.$$

Cette réaction a été appliquée en France par Charles Bouchard, par Gréhant et par Boymond. Le mode opératoire fixé par M. Bouchard est le plus simple. Il consiste à verser dans un tube fermé à l'une de ses extrémités d'abord le réactif de Millon, puis une couche de chloroforme remplissant la presque totalité du tube. On ajoute alors 2 centimètres cubes d'urine et l'on achève de remplir avec de l'eau. Le ponce étant appliqué sur l'orifice, on renverse le tube dont on plonge l'extrémité ouverte dans un vase rempli d'eau. L'urine diluée vient se mêler au réactif qui décompose l'urée. L'acide carbonique étant absorbé par agitation avec un alcali, le volume d'azote restant permet de connaître le poids d'urée décomposée.

La décomposition de l'urée exige dans ces conditions un temps assez long pour être totale et, d'autre part, le dispositif employé ne permet pas un lavage commode des gaz dégagés. C'est à ces deux inconvénients que remédie le mode opératoire que nous proposons.

L'opération est effectuée dans une cuve cylindrique A remplie soit de chloroforme, soit de tétrachlorure de carbone. On fait plonger dans ce liquide l'uréomètre B : la partie inférieure de cet appareil étant remplie de chloroforme, nous y faisons successivement passer 1 centimètre cube d'urine, 5 centimètres environ d'eau de lavage, puis 8 à 10 centimètres cubes de réactif de Millon. A l'aide d'un bec de Bunsen placé sous l'ajutage C, nous chauffons le chloroforme jusqu'à 30°-35°, sans dépasser cette dernière température. Si l'on agite alors le tube de temps en temps, sans le sortir du liquide, on obtient la décomposition complète de l'urée. La réaction exige de 20 à 25 minutes. Lorsque le volume gazeux n'augmente plus, on porte l'uréomètre dans une éprouvette remplie d'eau où l'on

effectue commodément le déplacement des liquides étrangers, réactif et chloroforme, ainsi que le lavage du gaz. On enlève d'ailleurs ainsi presque tout l'acide carbonique. On porte alors l'uréomètre dans une seconde éprouvette pleine d'eau où l'on absorbe, à l'aide de lessive de soude, les dernières traces d'acide carbonique. On effectue un dernier lavage par un courant d'eau. Il est nécessaire de terminer l'opération, dans cette seconde éprouvette, pour éviter l'action de la soude sur le réactif, ce qui donnerait



Appareil pour le dosage de l'urée.

un précipité d'oxyde jaune de mercure. Du volume de l'azote on déduit son poids, par le calcul ordinaire, et, par suite, celui de l'urée.

Un certain nombre d'observateurs ayant objecté à cette méthode que le réactif de Millon décompose d'autres substances azotées que l'urée, nous avons repris une étude complète de la réaction vis-à-vis des éléments de l'urine : sels ammoniacaux (carbonate, sulfate, chlorhydrate et phosphate), acide urique et acides aminés, créatine, créatinine, hypoxanthine et xanthine, tyrosine, leucine, guanine, allantoïne. Seule, de toutes ces substances, l'allantoïne commence à se décomposer à la température de l'opération. Mais si l'on considère que l'urine humaine ne renferme, d'après

Wiechowski, qu'environ 0 gr. 014 d'allantoïne par vingt-quatre heures, et que cette substance a une constitution chimique très voisine de celle de l'urée dont elle donne deux molécules par une hydratation simple, on voit que la méthode peut être appliquée avec succès à l'urine de l'homme, sinon à celle des herbivores. Enfin, critérium important, M. H. Labbé ayant bien voulu mettre à notre disposition les matières extractives non dialysables qu'il avait retirées de plusieurs litres d'urine, ces substances n'ont donné lieu, dans les conditions indiquées plus haut, à aucun dégagement d'azote. Nous pensons que les indications contradictoires fournies par les divers auteurs sur l'action du réactif de Millon, vis-à-vis des constituants azotés de l'urine, tiennent à ce que ce réactif aura été essayé à des températures différentes.

Nous concluons que la méthode de M. Bouchard, modifiée comme nous venons de l'indiquer, peut être appliquée à des dosages rapides et exacts de l'urée.

NOUVELLE MÉTHODE DE DOSAGE DE L'URÉE DANS LE SANG

A. Desgrez et R. Moog, *Bull. de la Soc. de Biol.*, t. LXXI, p. 717.

On sait l'importance qu'a prise le dosage de l'urée dans le sang, depuis que M. F. Widal et ses collaborateurs ont montré la gravité du syndrome azotémique. Cette considération nous a donné l'idée de simplifier la méthode à l'hypobromite de soude telle qu'elle a été employée jusqu'ici. Elle présente, en effet, l'inconvénient d'être longue, coûteuse par le volume d'alcool qu'elle nécessite et, de plus, inexacte si on a dépassé 75° pendant l'évaporation de l'alcool.

Le principe du dosage que nous proposons consiste à précipiter les matières protéiques du sérum ou du sang total par une solution de nitrate mercurique convenablement acidulée, afin d'éviter toute précipitation d'urée. On dose ensuite l'urée dans le liquide décanté, par la méthode que je viens d'indiquer pour l'urine.

Notre réactif de précipitation est ainsi composé :

Acide azotique pur à 36°.	7 centimètres cubes
Eau distillée	95 —
Nitrate mercurique (bien sec, en plaques) . .	7 grammes.

Cette solution, bien mélangée, à parties égales, avec une solution d'urée à 10 p. 1000, ne donne un léger précipité du sel double de mercure et d'urée qu'au bout de vingt-quatre heures ; avec une solution d'urée à 5 p. 1000, elle ne donne aucun précipité, quel que soit le temps pendant lequel on abandonne le mélange.

Cette solution, d'autre part, précipite totalement les matières protéiques du sérum ou du sang total.

Technique du dosage. — Dans chacun des deux tubes d'une centrifugeuse à main on introduit 2 cmc. 5 de sang ou de sérum, puis 2 centimètres cubes de réactif. On mélange intimement à l'aide d'une fine baguette de verre écrasée du bout. On lave la baguette avec quelques gouttes de réactif. On centrifuge, puis verse le liquide surnageant parfaitement limpide dans le récipient supérieur de l'uréomètre Desgrez-Feuillié. Il faut avoir soin de graisser légèrement les bords des tubes à centrifuger, de façon à ne perdre aucune goutte de liquide. Les culots d'albumine sont soumis à une seconde centrifugation qui permet de recueillir encore quelques dixièmes de centimètre cube de liquide ; après quoi on épuise, à deux reprises, chacun des culots par 2 centimètres cubes de réactif, en ayant soin, chaque fois, de bien déliter le caillot avec la baguette de verre. Les liquides provenant de ces opérations sont introduits à leur tour dans l'uréomètre.

On élève alors la température du bain de chloroforme à 35° environ, avant d'ajouter le réactif de Millon. Nous avons constaté, en effet, que la décomposition de l'urée s'effectue beaucoup plus rapidement quand on introduit le réactif dans la solution d'urée déjà tiède. En opérant ainsi, la décomposition est totale en une demi-heure au maximum.

Pour apprécier l'exactitude de la méthode, nous avons procédé aux expériences suivantes : un dosage d'urée ayant été effectué dans un sérum, nous avons ajouté à celui-ci des quantités connues d'urée et nous avons procédé à un nouveau dosage.

Voici les résultats obtenus :

URÉE PAR LITRE dans le sérum	URÉE AJOUTÉE par litre	URÉE TOTALE par litre	URÉE TROUVÉE par litre
0 gr. 449	0 gr. 547	0 gr. 996	0 gr. 982
0 gr. 449	1 gr. 094	1 gr. 543	1 gr. 525

Afin d'évaluer la quantité d'urée qui peut être retenue par les culots

d'albumine, nous avons réuni ces derniers provenant de trois dosages et nous les avons épuisés par du réactif pour y doser l'urée : la proportion de cette substance retenue par les caillots entraîne une erreur maxima de 0 gr. 02 dans l'évaluation du poids de l'urée par litre de sérum.

Cette méthode ne demande pas plus d'une heure pour l'ensemble des opérations ; elle s'applique également bien au sang total, recueilli sur du fluorure de sodium pour éviter la coagulation.

GAZ DES EAUX MINÉRALES

Sur la composition des gaz qui se dégagent des eaux minérales de Bagnoles-de-l'Orne.

CH. BOUCHARD et A. DESGREZ, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, t. CXXIII, p. 969.

Ces recherches constituent la suite de celles qui avaient été faites, l'année précédente, par MM. Bouchard et Troost, sur la composition des gaz qui se dégagent de certaines eaux des Pyrénées.

Dans les gaz des eaux de Bagnoles, nous avons d'abord trouvé 5 p. 100 d'acide carbonique et reconnu l'absence d'oxygène et des gaz combustibles ; 95 p. 100 des gaz qui se dégagent de cette eau présentant les caractères négatifs de l'azote, nous nous sommes demandé si l'on n'y trouverait pas l'argon et l'hélium mélangés à l'azote.

Nous avons absorbé l'azote à l'aide d'étincelles d'induction, en présence de l'oxygène préparé par électrolyse et d'une solution concentrée de potasse.

Quand le volume du gaz a cessé de diminuer, on a fait passer l'étincelle encore pendant une demi-journée, sans obtenir la moindre réduction.

L'oxygène ayant alors été absorbé par le pyrogallate de potasse, le volume de gaz restant était 4 vol. 5 pour 100 volumes de gaz initial. Le gaz résiduel a été maintenu sur le mercure, pendant quatorze jours, au contact de fragments de potasse fondue plusieurs fois renouvelés. On l'a introduit alors dans le tube de Plücker et, pour épuiser les dernières traces d'azote, on a fait passer pendant dix jours, sans interruption, l'étincelle d'induction.

Pour l'examen spectroscopique, on a fixé à la division 100 de l'échelle la raie jaune du sodium; la raie rouge de l'hydrogène se trouve alors à la division 48, celle du lithium à la division 39. Un échantillon d'argon donnait alors les deux raies rouges moins réfrangibles que celles de l'hydrogène, caractéristiques de ce gaz, aux divisions 20 et 25.

Un échantillon d'hélium donnait une raie rouge et la raie jaune D^3 du spectre solaire aux divisions 41 et 101,5.

Notre tube de Plücker a fourni deux raies rouges situées aux divisions 20 et 25, c'est-à-dire caractéristiques de l'argon. Il présentait également la raie rouge 41 et la raie jaune D^3 du spectre de l'hélium.

Les raies de l'hélium étaient beaucoup moins accentuées que celles de l'argon, qui étaient très brillantes.

Les gaz qui se dégagent des eaux de Bagnoles-de-l'Orne ont donc pour composition, en volume :

Acide carbonique	5,0
Azote	90,5
Argon	4,5
Hélium	traces
	100,0

RECHERCHES SUR LA DÉCOMPOSITION PARTIELLE DU CHLOROFORME DANS L'ORGANISME AVEC PRODUCTION D'OXYDE DE CARBONE
ÉTUDE DE L'ANESTHÉSIE PAR L'ÉTHER

A. Desgrez et M. Nicloux, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, t. CXXV, p. 973 et t. CXXVI, p. 758. *Arch. de Physiolog.*, avril 1898.

J'ai relaté précédemment le nouveau mode de décomposition du chloroforme que j'ai découvert et qui a lieu à froid, sous l'influence des alcalis aqueux, avec production d'oxyde de carbone. Nous avons supposé, M. Nicloux et moi, que la réaction essentiellement alcaline de l'organisme et dont les origines sont complexes pouvait peut-être provoquer un dédoublement analogue.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons eu recours à deux méthodes de recherches très différentes. L'une et l'autre nous ont donné des résultats positifs et sensiblement concordants.

En principe, nous analysons *comparativement* les gaz extraits du sang d'un *même* animal, avant et après anesthésie par le chloroforme.

Nos expériences portent sur le chien auquel on fait des prises de sang par l'artère fémorale. Les gaz sont ensuite extraits de ce sang, au moyen de la pompe à mercure, à 100°, dans le vide, en présence d'acide acétique. L'acide carbonique étant éliminé, le résidu gazeux est analysé, soit à l'aide du grisoumètre, soit par la réduction de l'acide iodique avec dosage de l'iode mis en liberté.

Première méthode. — L'emploi du grisoumètre de M. Gréhant démontre que la réduction fournie par les gaz combustibles du sang varie du simple au double, selon qu'il s'agit des gaz fournis par le sang d'un chien normal ou par celui du même animal anesthésié par le chloroforme. Les chiffres que nous avons obtenus permettent d'établir que l'excès de gaz combustible produit correspond, pour 5 litres de sang, c'est-à-dire pour l'organisme humain, à 25 centimètres cubes d'oxyde de carbone. C'est, d'après les déterminations de M. Gréhant, la quantité d'oxyde de carbone fixée par le sang d'un animal respirant, pendant une demi-heure, un mélange d'oxyde de carbone et d'air à 1/10.000.

M. de Saint-Martin (1) a répété nos expériences et nos analyses par la méthode consistant à isoler l'oxyde de carbone par le chlorure cuivreux et à le fixer sur une faible quantité d'hémoglobine, pour pratiquer ensuite l'examen spectrophotométrique. Voici ses résultats :

1° Le sang normal donne à l'analyse de l'oxyde de carbone ;

2° Comparaison du sang normal et du sang des animaux chloroformisés :

Oxyde de carbone par litre de sang.	
SANG NORMAL	SANG DES CHIENS ANESTHÉSIÉS
0 cc. 8	1,85
1 cc. 2	2,4

Malgré la différence de ces chiffres, M. de Saint-Martin, qui reconnait « l'exactitude de nos expériences », suppose l'oxyde de carbone produit par l'acide acétique réagissant sur le sang, au moment de l'extraction des gaz ; de ce chef, il conteste nos conclusions.

Seconde méthode. — Nous appliquons à l'analyse des gaz du sang la méthode de M. A. Gautier pour l'analyse de l'air : réduction de l'acide

(1) De Saint-Martin, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, 14 fév. 1898.

iodique par l'oxyde de carbone et dosage de l'iode mis en liberté. Nos résultats sont les suivants :

1° Nous retrouvons, après M. de Saint-Martin, l'oxyde de carbone dans le sang des chiens vivant à Paris ; comme nous ne supposons pas l'acide acétique capable de produire ce gaz par réaction sur le sang, nous admettons que ce liquide peut contenir normalement de l'oxyde de carbone. — M. de Saint-Martin a montré, dans un travail plus récent, que nous avions fait la bonne hypothèse, à savoir que le sang contient bien de l'oxyde de carbone. Voilà pour le sang normal.

2° Les animaux soumis à l'anesthésie par le chloroforme nous ayant, dans toutes les phases de nos expériences, fourni un sang notablement plus riche en oxyde de carbone que leur sang normal (le rapport est de 1 à 4, pour une anesthésie profonde), nous attribuons ces différences à l'anesthésie par le chloroforme. Nos premiers résultats se trouvent ainsi confirmés.

Anesthésie par l'éther. — Les deux méthodes précédentes, appliquées à l'étude de l'anesthésie par l'éther, montrent qu'elle n'a aucune influence notable sur la proportion des gaz combustibles du sang.

II. — Recherches sur la nutrition normale.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SÉRUMS

Thèse de Doctorat en médecine; Gauthier-Villars, Paris, 1895.

Ce travail est consacré à la recherche de l'influence de trois sérums différents, notamment du sérum de Behring, sur certains éléments de l'urine. Quelques observations antérieures, insuffisamment prolongées, avaient permis de constater une augmentation d'urée produite par l'injection du sérum antidiphtérique. On en avait conclu que ces injections peuvent favoriser l'élaboration de la matière et constituer une sorte de stimulant des échanges nutritifs.

Méthode de recherches. — Je me suis proposé d'étudier les modifications produites sur la nutrition générale par les sérums d'ascite, de pleurésie et, surtout, par le sérum antidiphtérique. Mes expériences ont

porté sur le lapin auquel j'injectais, par voie intraveineuse et dans les meilleures conditions possibles d'asepsie, des doses non toxiques de ces divers sérums. Les doses du sérum de Behring, en particulier, ont toujours été inférieures ou, au plus, égales à celles prescrites contre les cas graves de diphtérie, dans l'instruction publiée par l'Institut Pasteur. Chaque expérience portait sur une série d'animaux divisés en deux groupes : les uns recevant les injections, les autres étaient tenus en observation comparative, comme témoins. Je donnais à ces lapins une nourriture identique, mesurée en proportion telle que le poids des témoins ne variât pas sensiblement. Chaque jour, les urines recueillies avec soin étaient analysées. On prenait le poids des animaux et on procédait à l'examen des organes de ceux qui succombaient à la suite des accidents provoqués par les injections. J'ai retrouvé, d'une façon constante, l'augmentation d'urée déjà signalée par divers observateurs (MM. Mya, Mongour, Charrin et Roger), mais je me suis rendu compte qu'elle coïncidait avec l'amaigrissement des animaux injectés, avec l'apparition de certains accidents (diarrhée, entérite), consécutifs à un trouble de la nutrition.

Résumé des expériences faites sur le sérum antidiphtérique.

Première expérience. — On a injecté 1 cc. 8 de ce sérum par kilogramme d'animal.

Les effets observés sont les suivants :

Augmentation des éléments urinaires durant six jours; diarrhée le septième et les suivants avec diminution des substances urinaires, en même temps que le poids des lapins baisse sensiblement; le neuvième jour, l'urée et le phosphore, le dixième jour, l'urée seule reparaissent en excès; l'un des lapins a perdu 240 grammes de son poids; il a succombé le treizième jour. Les trois autres, qui ont survécu, étaient encore notablement amaigris le vingt-deuxième jour; chacun d'eux avait perdu 120 grammes de son poids initial; les témoins, avec la même alimentation, avaient gagné chacun 110 grammes.

Deuxième expérience. — Sur quatre lapins, trois ont reçu 2 cc. 5 de sérum par kilogramme; ils ont succombé, l'un en quatre jours, le deuxième en dix-sept jours, le troisième en vingt-deux jours. Le quatrième, qui n'avait reçu que 1 cc. 9 par kilogramme, a survécu. Tous ont

perdu, progressivement, une notable partie de leur poids, d'autant plus grande que le poids initial était plus faible. L'augmentation des éléments urinaires a porté, le premier jour, sur l'urée; le deuxième et le troisième sur le chlore et l'urée ; le quatrième sur tous les éléments. Une diarrhée générale apparaissant le cinquième, l'élimination urinaire est en baisse, sauf pour l'urée qui est en excès, jusqu'à la mort de deux des trois lapins survivants. Le quatrième lapin avait présenté les troubles précédents avec moins d'intensité; il a survécu n'ayant perdu, au maximum, que 200 grammes de son poids.

Troisième expérience. — Quatre lapins reçoivent 1 cc. 5, le cinquième reçoit 1 cc. 10 de sérum par kilogramme. On remarque une augmentation d'urée pendant quatre jours, un peu moins de chlore et de phosphore, puis une diarrhée intense avec un excès d'urée ; le poids des lapins injectés diminue rapidement, l'un d'eux succombe le sixième jour. Les éléments urinaires se retrouvent en excès jusqu'au sixième jour, excès coexistant avec une diarrhée notable : l'un des lapins succombe le douzième jour, un autre le treizième jour, le troisième le dix-septième jour, ayant perdu chacun un quart de leur poids; ils éliminaient constamment un grand excès d'urée. Le dernier seul, qui n'avait reçu que 1 cc. 10 par kilogramme, a survécu.

Quatrième expérience. — On a injecté 1 cc. 25 de sérum par kilogramme de lapin ; excès de matériaux dissous dans l'urine, notable pour l'urée et le chlore, relativement moindre pour le phosphore et persistant quatorze jours. Chacun des lapins injectés a perdu 180 grammes de son poids. Dix-huit jours après l'injection, cette diminution atteint 230 grammes, sans apparition de diarrhée. L'élimination d'urée est de 0,91 par kilogramme, au lieu de 0,76, chiffre fourni par les témoins.

Conclusions. — L'injection de sérum antidiphtérique provoque, chez le lapin, des phénomènes de dénutrition, se manifestant par une diminution anormale de son poids initial, par une augmentation simultanée des éléments urinaires portant sur l'urée et le chlore, un peu moins souvent sur le phosphore, enfin, par une diarrhée qui survient au bout de quelques jours et indique une entérite prononcée.

Si la diarrhée manque, on constate encore une diminution de poids. Si elle apparaît, elle peut guérir au bout de quelques jours ou se terminer par la mort de l'animal.

On trouve, à l'autopsie, de l'entérite accompagnée d'hyperémie et,

quelquefois, d'hémorragie intestinale. Les viscères sont congestionnés, mais les reins paraissent généralement sains, au moins à l'examen superficiel. L'albumine, assez rare, n'a jamais été observée qu'à l'état de traces.

La considération des doses injectées montre que 1 cc. 5 de ce sérum peut être une dose mortellement toxique pour 1 kilogramme d'animal. Dans la dernière expérience, les deux lapins qui n'ont reçu que 1 cc. 25 par kilogramme n'accusaient, après dix-huit jours d'observation, qu'une notable diminution de poids, sans accidents graves. — Cette dose de 1 cc. 25 de sérum par kilogramme d'animal paraît donc être une limite supérieure utile à observer, si l'on reporte à l'homme les résultats fournis par le lapin.

Qu'il me soit permis de faire remarquer qu'on n'avait pas encore, avant mes recherches, signalé ces effets secondaires du sérum de Behring, et, comme conséquence, appelé l'attention sur la nécessité d'apporter, dans son emploi, la plus stricte prudence.

Les expériences analogues, que j'ai effectuées avec les sérums d'ascite et de pleurésie, montrent qu'ils provoquent, à la dose de 2 à 5 centimètres par kilogramme d'animal, des modifications de la nutrition de même ordre que celles indiquées plus haut pour le sérum antidiphtérique. Ces modifications sont moins constantes, moins accentuées et, généralement, n'entraînent pas la mort de l'animal.

ACTION DES SOLUTIONS MINÉRALISÉES SUR L'ORGANISME

A. Charrin et A. Desgrez, *Bull. de la Soc. de Biol.*, t. III, p. 805, et *Arch. de Physiolog.*, octobre 1896.

Notre but a été de déterminer l'influence exercée sur l'économie et, en particulier, sur la nutrition, par les solutions minéralisées improprement appelées sérums artificiels. Les expériences ont porté sur des lapins entraînés et soumis au régime lacté, prenant toujours le même volume de lait, c'est-à-dire une nourriture sensiblement constante. Nous leur avons injecté des volumes variables de la solution ordinairement préconisée, contenant en sels de sodium, pour 100 grammmes d'eau : 2 grammes de chlorure, 4 grammes de phosphate et 8 grammes de sulfate.

Les injections ont été pratiquées par voie sous-cutanée et intraveineuse, de façon à comparer les effets produits par les deux méthodes.

Résultats. — L'injection de 0 cc. 5 à 1 centimètre cube de solution, par kilogramme d'animal, détermine une légère élévation du taux de l'urée et des éléments dissous dans l'urine en général; le volume de celle-ci augmente également. A fortes doses, 10, 12, 16 centimètres cubes par kilogramme, la même solution provoque un effet inverse : le taux de l'urée fléchit; de même les autres éléments et le volume de l'urine. Les injections intraveineuses provoquent des résultats de même sens, avec des différences plus variables, moins expressives.

On devra donc s'en tenir aux doses modérées de sérum artificiel, du moins pour les affections chroniques médicales.

En appliquant ces résultats à l'homme, nous avons obtenu, avec 0 cc. 25 de solution minéralisée par kilogramme, une diurèse raisonnable, une proportion d'urée légèrement supérieure à la moyenne, une faible élévation de la pression sanguine et de la température rectale.

Comme les sérums vrais, sérums de vaccinés ou de sujets sains, ont des propriétés analogues et contiennent les mêmes principes minéraux que notre solution, il était permis d'expliquer ces effets communs par des causes identiques. Nous avons été ainsi amenés à étudier, comparativement, l'effet d'un sérum normal et celui des matières minérales, extraites du même sérum puis ramenées à son volume, sous forme de solution aqueuse.

Voici les conclusions de ces nouvelles expériences :

1° Les éléments minéraux du sérum, isolés et ramenés à la forme chimique et à l'état de dilution où ils se trouvent normalement, provoquent, à la dose de 1 cc. 5 par kilogramme, une légère élévation du taux de l'urée coïncidant avec une augmentation du poids des animaux. — Ils déterminent ainsi, comme le sérum artificiel injecté, à dose très faible, une suractivité de la nutrition.

2° Le sérum complet, injecté à la même dose, détermine au contraire un mouvement de dénutrition qui se manifeste par une diminution du poids des animaux, accompagnant une élévation exagérée du taux de l'urée.

INFLUENCE DE LA VACCINATION SUR L'ÉLIMINATION DE L'URÉE, SUR LE MODE DE NUTRITION

A. Charrin et A. Desgrez, *Bull. de la Soc. de Biolog.*, t. XLIX, p. 709.

M. Bouchard considère l'immunité comme le résultat d'une modification de la vie de la cellule. Nous avons cherché une nouvelle preuve de cette conception dans la détermination de la quantité d'urée éliminée par des lapins vaccinés contre le bacille pyocyanique. Nos recherches ont porté sur cinq séries d'animaux entraînés à un régime d'alimentation, variable avec les séries, mais constant pour chacune d'elles pendant la durée de l'expérience. Les lapins étaient de poids identiques, chaque série comprenant deux vaccinés et deux témoins. Le tableau suivant contient les moyennes de huit à douze jours d'observation pour chaque série :

ALIMENTATION	URÉE ÉLIMINÉE PAR KILO ET PAR 24 HEURES	
	Témoins.	Vaccinés.
1re série. Lait	1,06	1,05
2e — Lait	0,81	0,52
3e — Lait	0,68	0,57
4e — Carottes et son	1,04	0,65
5e — Carottes seules	0,52	0,42

La vaccination produit ainsi un ralentissement des échanges nutritifs, modifie l'élaboration de la matière par la cellule vivante.

Ces résultats ont été confirmés à Lyon, sur le cheval, par M. J. Courmont.

SUR LA TRANSFORMATION DE LA GRAISSE EN GLYCOGÈNE DANS L'ORGANISME

Ch. Bouchard et A. Desgrez, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXX, p. 816.

M. Bouchard a montré (1) que des personnes ne recevant d'autres ingesta que les gaz atmosphériques et n'éliminant que les matières de la perspiration cutanée et de l'exhalation pulmonaire, peuvent présenter

(1) Ch. Bouchard, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, 3 octobre 1898.

des augmentations de poids atteignant 10 grammes, 20 grammes, et même 40 grammes dans l'espace d'une heure. Les augmentations réelles sont encore supérieures : les personnes en question éliminent, en effet, de la vapeur d'eau et de l'acide carbonique. Quelle est la matière empruntée à l'air et fixée dans le corps capable de produire un tel résultat ? Ce ne peut être la vapeur d'eau : l'air qui pénètre dans les poumons à une température inférieure à celle du corps et non saturé de vapeur d'eau en ressort à la température du corps et à l'état de saturation. Comme il est évident que de telles augmentations ne sauraient s'expliquer davantage par fixation d'acide carbonique ou d'azote, elles ne peuvent être rapportées qu'à une fixation de l'oxygène par l'organisme. Ce gaz ne saurait produire des variations de poids importantes, ni par dissolution dans nos humeurs, ni par saturation de l'hémoglobine; il faut donc admettre qu'il s'agit de quelqu'une de ces oxydations incomplètes survenant au cours de la destruction de l'albumine, des hydrates de carbone ou des graisses. Des expériences rapportées dans le travail dont il est question ayant montré que ces variations positives du poids du corps qui s'observent si rarement, peuvent être provoquées presque à volonté chez la souris et chez le chien après une alimentation très copieuse par la graisse succédant à une période de jeûne prolongée, on était arrivé à ces conclusions que de telles variations positives du poids sont certainement dues à une oxydation incomplète de la graisse, et que l'effet de cette oxydation incomplète de la graisse est vraisemblablement sa transformation en glycogène.

Les expériences que nous avons instituées ont eu pour but de juger la valeur de cette hypothèse. Elles nous ont conduits à établir les faits suivants :

Alors que l'inanition fait tomber le glycogène par kilogramme de foie de 66 gr. 30 à 2 gr. 54, l'alimentation copieuse par la graisse succédant à l'inanition abaisse encore le chiffre du glycogène à 1 gr. 67, comme si l'inanition continuait. La graisse n'augmente donc pas le glycogène du foie.

Mais si l'inanition fait tomber le glycogène, par kilogramme de muscle, de 4 gr. 20 à 2 gr. 29, l'alimentation copieuse par la graisse succédant à l'inanition relève le chiffre du glycogène musculaire à 3 gr. 13. La graisse est donc une source du glycogène musculaire.

Il n'est pas contestable que le foie fait du glycogène avec l'albumine

et avec certains hydrates de carbone. Il ne paraît pas qu'il en fasse avec la graisse neutre.

Le glycogène hépatique livre au sang du sucre dont une partie peut se fixer dans les muscles à l'état de glycogène.

Le glycogène musculaire se transforme en acide lactique ou se brûle. Il ne paraît pas se transformer en sucre dans l'économie et ne peut, par conséquent, pas restituer de glycogène au foie. Mais le foie, par l'intermédiaire du sucre sanguin, peut fournir aux muscles une partie de son glycogène. En effet, l'alimentation mixte qui enrichit le foie en glycogène rend le glycogène musculaire un peu plus abondant que ne le fait l'alimentation exclusive par la graisse, même si elle est très copieuse.

En résumé, tandis que le glycogène hépatique provient des hydrates de carbone alimentaires et de la destruction de l'albumine, le glycogène musculaire provient essentiellement de l'oxydation incomplète de la graisse et, accessoirement, du sucre sanguin.

RECHERCHES SUR LES COEFFICIENTS UROLOGIQUES

De l'influence du régime alimentaire sur la valeur des coefficients urologiques.

A. Desgrez et J. Ayrignac, *Bull. Soc. de Biol.*, t. LVIII, p. 616.

De l'influence du régime alimentaire sur le poids moyen de la molécule élaborée.

A. Desgrez et J. Ayrignac, *Bull. Soc. de Biol.*, t. LVIII, p. 652.

De l'influence du régime alimentaire sur la valeur des coefficients urologiques et sur le poids de la molécule élaborée.

A. Desgrez et Ayrignac, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, t. CXLII, p. 851.

L'étude syetématique de cette importante question, effectuée sur des sujets normaux, avec des régimes bien déterminés, dont nous donnons la composition quantitative, nous a permis de dresser le tableau suivant qui représente les moyennes d'un millier d'analyees environ :

	RÉGIMES					
	I Lacté absolu	II Mixte (lait, œufs, végétaux).	III Mixte lacto-végétarien	IV Mixte faiblement carné.	V Mixte fortement carné.	VI Végétarien absolu.
Coefficient azoturique $\frac{Az^u}{Az^t}$	0,86	0,86	0,81	0,82	0,82	0,78
$\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$ $\frac{A^u}{U}$	0,243	»	0,306	0,318	0,228	0,456
$\frac{\text{Acide phosphorique}}{\text{Azote total}}$ $\frac{P^2O^5}{Az^t}$	0,218	»	0,191	0,165	0,128	0,189
$\frac{\text{Soufre total}}{\text{Azote total}}$ $\frac{S^t}{Az^t}$	0,190	»	0,195	0,187	»	0,211
$\frac{\text{Soufre oxydé}}{\text{Soufre total}}$ $\frac{S^o}{S^t}$	0,900	»	0,845	0,843	»	0,740
$\frac{\text{Soufre conjugué}}{\text{Soufre total}}$ $\frac{S^c}{S^t}$	0,085	»	0,081	0,068	»	0,143
Molécule élaborée moyenne M.	65	71	80	75	67	93

Les conclusions de ce travail sont les suivantes :

1° La composition du régime alimentaire exerce une influence marquée sur la valeur des coefficients urologiques. La qualité de la destruction de l'albumine alimentaire atteint son maximum avec le lait et tombe à son minimum avec les végétaux.

2° Les différences du rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urée}}$ dépendent, pour une part, de l'aptitude des albumines alimentaires à former de l'urée : la diminution relative de l'urée avec les végétaux élève le rapport $\frac{A^u}{U}$. Cette réserve faite, on peut tirer, de la valeur élevée de ce rapport dans le régime végétarieu, un argument favorable à l'opinion de M. A. Gautier qui explique la formation d'une partie de l'acide urique par la combinaison d'une copule ternaire à 3[at] de carbone avec 2[mol] d'urée. Le régime végétal est, en effet, riche en radicaux hydrocarbonés, et, d'autre part, si l'excès d'acide urique provenait des nucléines, l'acide phosphorique serait augmenté parallèlement.

3° Les variations du rapport $\frac{P^2O^5}{Az^t}$ correspondent sensiblement aux proportions de phosphore minéral et organique apportées par les divers régimes.

4° La valeur maxima du rapport $\frac{S^t}{Az^t}$, qui se produit avec le régime végétal, tient à sa richesse en soufre, mais plus encore à la proportion élevée des bases minérales qui entraînent cet élément vers l'émonctoire rénal. Les variations du rapport $\frac{S^o}{Az^t}$ suivent celles du rapport azoturique. Quant au soufre conjugué, il atteint son maximum avec le régime végétarien, sans doute parce que ce dernier favorise les fermentations intestinales par ses hydrocarbonés, mais surtout parce qu'il est riche en éléments aromatiques capables de se sulfoconjuguer.

5° La moyenne des valeurs de toutes les molécules élaborées est de 75, c'est-à-dire sensiblement la valeur normale 76 déterminée directement par M. Bouchard sur des sujets recevant un régime mixte.

La petitesse de la molécule élaborée avec le régime lacté constitue une nouvelle preuve de la facilité avec laquelle l'organisme utilise les albumines du lait. Comme c'est là un fait étayé d'ailleurs sur nombre d'autres preuves, notre résultat démontre, inversement, l'intérêt qui s'attache à la détermination de la molécule élaborée.

Avec le régime fortement carné, la molécule 67 établit la perfection de l'élaboration des matériaux constitutifs de la viande. Ce résultat s'explique, selon nous, par l'influence stimulante des bases musculaires sur les actions diastasiques de l'organisme.

Les molécules 80 et 93, obtenues avec les régimes lacté mixte et végétarien absolu, montrent l'influence considérable exercée par l'addition ou la substitution au lait du pain et des végétaux. Nous pensons que ce résultat doit être attribué à deux causes principales : c'est d'abord la formation, avec les végétaux, puis le passage dans les urines d'un certain nombre de corps azotés à noyau aromatique et de poids moléculaire élevé. Pour l'acide hippurique, $M = 179$. C'est, en outre, ce fait remarquable que l'augmentation de l'apport minéral dans un régime donné provoque un accroissement corrélatif du poids moyen de la molécule élaborée. Nous avons constaté, par exemple, qu'en passant de 17 à 28 grammes par vingt-quatre heures, la matière minérale élève de 78 à 100 le poids de la molécule. On devra donc tenir compte non seulement de la composition organique du régime, mais encore de sa richesse en matières salines, dans l'interprétation des résultats d'une analyse.

Sur quelques causes de variation de la molécule élaborée moyenne à l'état physiologique.

A. Desgrez et F. Caius, *Bull. Soc. de Biol.*, t. LXXI, p. 404.

Dans les recherches analysées précédemment, on a vu que je me suis beaucoup occupé de fixer la valeur normale des coefficients urologiques et leurs principales variations sous l'influence du régime. Comme la détermination de la molécule élaborée moyenne constitue une méthode simple d'appréciation des échanges nutritifs, j'ai pensé qu'il serait utile de fixer également les modifications que peut subir cette valeur à l'état normal sous des influences autres que celle du régime alimentaire. De là les présentes recherches.

I. *Valeur normale de la molécule chez l'adulte.* — Nos déterminations, au nombre de 40, ont porté sur six personnes ayant un régime mixte d'entretien normal, travaillant au laboratoire et faisant de une demi-heure à une heure et demie de marche par jour. Nous avons obtenu :

Sujets en observations	C	R	H	G	A	D
Valeur moyenne de M.	78	74	82	75	75	73

Comme H... a eu quelques atteintes de rhumatisme chronique, nous avons cru devoir exclure sa molécule de notre moyenne finale ; celle-ci devient alors M = 75. M. Bouchard a indiqué 76, avec variations entre 68 et 82. Nos variations oscillent entre 68 et 84. Comme conséquence, nous pensons que l'on ne peut affirmer qu'il n'y a ralentissement de l'élaboration que pour trois molécules consécutives supérieures à 80, en supposant, bien entendu, le régime habituel mixte : carné-végétarien.

II. *Influence d'une augmentation de la ration alimentaire.* — Sous l'influence d'une augmentation voisine du quart du régime moyen précédent, la molécule du sujet D, qui était de 73, s'est progressivement élevée à 75, 79, 83 et 88. Nous verrons que l'augmentation du chlorure de sodium prend une certaine part à cet accroissement de M.

III. *Influence de la veille et du sommeil.* — Nous avons obtenu :

Sujets	C	R	H	G	A	B
	—	—	Rhumatisant.	—	—	—
Nuit	77	76	83	77	79	74
Jour	74	62	81	74	76	72

Le sommeil a donc pour effet d'augmenter, d'une manière constante et de 3 à 4 unités, le poids de la molécule élaborée moyenne.

IV. *Influence du chlorure de sodium.* — Une influence très nette est exercée sur la valeur de M par la quantité de chlorure de sodium ingérée. J'ai déjà montré, avec M. Ayrignac, que si l'on augmente le sel dans les aliments, on provoque un accroissement rapide de M. Nous retrouvons ici cette même modification. La molécule du sujet C, qui est normalement de 78, s'est trouvée portée à :

89, 86, 89, 87, 85 et 84, soit en moyenne 87, lorsque l'on a augmenté de 5 à 6 grammes la proportion de sel ingérée quotidiennement.

Peut-on expliquer ce fait en supposant que NaCl, quand il est en excès, se combine à certaines molécules organiques pour donner des molécules doubles ? Les recherches que nous avons faites à ce point de vue n'ont pas justifié cette supposition. En nous servant du cryoscope de précision de M. Giran, l'urée, en solution à 3 ou 4 p. 100, nous a donné une molécule de 60,3 et de 59,6 ; le chlorure de sodium à 2 p. 100 nous a donné M = 58,7 et 59,6. Le mélange de 2,4 d'urée et 2 p. 100 de NaCl a donné $\Delta = 1{,}98$, par conséquent :

$$M = 18{,}5 \times \frac{4{,}2 - 2}{1{,}98 - 1{,}24} = 60.$$

Le mélange de 2,4 d'urée et de 4 p. 100 de NaCl a donné $\Delta = 3{,}20$, d'où :

$$M = 18{,}5 \times \frac{6{,}4 - 4}{3{,}20 - 2{,}53} = 66.$$

Il ne semble donc pas se faire de molécules doubles, au moins avec l'urée, sous l'influence d'une augmentation notable du chlorure de sodium. On peut encore penser qu'un excès de sel ou bien ralentit l'élaboration de la matière azotée, ce qui oblige le rein à éliminer de plus grosses molécules, ou bien, avec une élaboration normale, favorise le départ des grosses molécules.

V. *Influence de l'âge.* — Les déterminations qui ont porté sur les urines de quatre garçons, âgés de huit à douze ans et soumis au régime mixte, nous ont donné les valeurs suivantes : 72, 68, 68, 72, 69 et 66, soit une moyenne de 69. La molécule de l'enfant est donc notablement plus petite que celle de l'adulte. MM. Caron de la Carrière et Monfet ont, d'ailleurs, montré que le coefficient azoturique de l'enfant est toujours plus

élevé que celui de l'adulte, ce qui est également une bonne preuve d'une meilleure élaboration azotée.

Influence d'un excès de chlorure de sodium sur la nutrition et sur l'élimination rénale.

A. Desgrez et Bl. Guende, *Comptes rendus Acad. d. Sc.*, t. CLIV, p. 939.

Ayant établi, comme on vient de le voir, que le poids moyen de la molécule élaborée s'accroît sous l'influence d'un excès de chlorure de sodium ingéré, j'ai cherché l'explication de cette constatation inattendue. J'ai d'abord montré que cette modification n'est pas due à la formation dans l'économie de molécules doubles résultant de la combinaison du sel avec les matières organiques. Deux hypothèses étaient encore permises, à savoir ou bien que le sel en excès ralentit l'élaboration azotée, obligeant ainsi le rein à éliminer de plus grosses molécules, ou bien que le sel provoque l'élimination des grosses molécules avant leur élaboration plus complète.

Nous avons fait, pour décider entre ces hypothèses, quatre expériences d'une durée de vingt jours chacune sur deux chiens frères auxquels nous avons donné un excès de chlorure de sodium avec ou sans excès d'eau. Nos résultats montrent que l'excès de sel ajouté, sans excès d'eau, aux aliments diminue la qualité et la quantité de l'élaboration azotée. Si l'excès de sel est accompagné d'un excès d'eau, l'élaboration est augmentée comme quantité, mais toujours amoindrie dans sa qualité.

Il semble donc bien que, dans tous les cas, un excès de chlorure de sodium diminue la qualité des processus de désassimilation.

Au point de vue rénal, on constate que si le sel seul est en excès, il diminue le nombre des molécules élaborées qui s'éliminent. Ce nombre augmente, au contraire, sous l'influence d'un excès d'eau ajouté à l'excès de chlorure de sodium. L'excès de sel alimentaire paraît donc favoriser les auto-intoxications en ralentissant l'élaboration et l'élimination. Nous pensons, en tout cas, avoir établi que si le sel augmente la grandeur de la molécule élaborée moyenne, c'est en ralentissant les processus de désassimilation.

RECHERCHES SUR L'INFLUENCE EXERCÉE PAR LES COMPOSÉS ORGANIQUES DU PHOSPHORE SUR L'ORGANISME ANIMAL

LÉCITHINES

De l'influence des lécithines sur les échanges nutritifs.
A. Desgrez et A. Zaky, *Bull. Soc. de Biol.*, 1900, t. LII, p. 794.

Influence des lécithines de l'œuf sur les échanges nutritifs.
Comptes rendus Acad. d. Sciences, t. CXXXII, p. 1512.

De l'influence des lécithines de l'œuf sur le développement du squelette et du tissu nerveux.
A. Desgrez et A. Zaky, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXXIV, p. 1116.

Analyse du mode d'action des lécithines sur l'organisme animal.
A. Desgrez et A. Zaky, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXXIV, p. 1522.

Étude de l'influence des lécithines sur l'organisme animal.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale, t. IV, p. 661.

Le rôle important du phosphore dans la cellule vivante, dans le tissu nerveux en particulier, assigne à cet élément une place prépondérante parmi les substances minérales de notre économie.

Les recherches commencées en France par Gobley, poursuivies, en Allemagne surtout, par Miescher, Kossel et leurs élèves, ont fait connaître la localisation, la nature chimique, les réactions fondamentales des composés organiques du phosphore : lécithines, nucléoalbumines, nucléines, etc. Ce qui était très peu connu avant nos recherches, bien que non moins important, c'était le rôle dévolu à ces substances dans l'organisme animal. Ce n'est pas que l'étude de l'action sur l'économie des mieux connues d'entre elles, les lécithines, n'ai déjà tenté quelques physiologistes. Danilevsky et Serono avaient affirmé leur influence favorable sur la croissance des plantes et des animaux, lorsque nous avons publié notre premier travail relatif aux modifications avantageuses que ces substances impriment aux échanges nutritifs. M. E. Wildiers (1) ayant

(1) Wildiers, *la Cellule*, t. XVII, 2e fasc., p. 385.

répété, depuis lors, les expériences de Danilevsky, a été amené à en contester formellement les conclusions. Les critiques de ce chercheur atteignaient indirectement nos propres résultats, de même que ceux, d'ailleurs confirmatifs des nôtres, publiés un peu plus tard par MM. Gilbert et Fournier (1).

Nos expériences ont été faites avec la lécithine de l'œuf, la lécithine oléo-stéarique, donnant, à l'analyse, 1,86 p. 100 d'azote et 8,75 p. 100 d'acide phosphorique. Elles ont porté sur trois séries d'animaux : le cobaye, le lapin et le chien, pour lesquels on a d'abord déterminé le régime d'entretien normal.

Nous avons étudié la question aux quatre points de vue suivants :

I. Influence des lécithines sur les échanges nutritifs.

II. Influence des lécithines sur l'état d'inanition.

III. Influence des lécithines sur le développement du squelette et du tissu nerveux.

IV. Analyse du mode d'action des lécithines sur l'organisme animal, c'est-à-dire recherche de l'influence propre à chaque groupement constitutif de la molécule de lécithine.

Nos résultats ne sont donc pas seulement basés sur l'observation des animaux au point de vue des variations du poids, de l'appétit, etc..., ou même sur l'analyse des urines, mais nous avons, de plus, au bout d'un temps variant entre deux mois et demi et six mois, sacrifié nos animaux et analysé le cerveau et l'un des fémurs, pour comparer l'état du squelette et du tissu nerveux.

Les résultats de ces recherches poursuivies pendant plusieurs années peuvent être résumés de la manière suivante, dans l'ordre indiqué plus haut pour le plan du travail :

I. Les lécithines de l'œuf exercent sur les échanges nutritifs une influence favorable qui se manifeste par une augmentation de l'urée, de l'azote total et du coefficient azoturique. On observe, en même temps, une diminution constante de l'acide phosphorique éliminé par les urines. L'appétit et le poids des animaux augmentent parallèlement aux modifications précédentes.

II. La lécithine administrée à des cobayes en état d'inanition détermine chez eux une survie de quelques jours. La perte de poids, au

(1) Gilbert et Fournier, *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, t. LIII, p. 145.

moment de la mort, est sensiblement égale chez les animaux lécithinés et chez les témoins; la proportion de matériaux utilisés est donc la même; le mode de nutrition étant meilleur chez les animaux lécithinés, ceux-ci ne survivent que grâce à une plus parfaite élaboration de leurs réserves et des albumines de leurs tissus.

III. L'accroissement du poids des animaux lécithinés ne correspond pas à un ralentissement de la nutrition, par exemple, à une accumulation de graisse. Il porte, en effet, proportionnellement, sur le squelette et le système nerveux. Quant à l'augmentation de poids de ces deux ordres d'organes, elle comporte, pour le squelette, un enrichissement en matières minérales, particulièrement en acide phosphorique; pour le système nerveux, une augmentation du phosphore total et des lécithines; l'acide phosphorique, dont la lécithine provoque la rétention par l'organisme, est donc utilisé pour le développement du squelette et du tissu nerveux.

IV. Dans l'analyse du mode d'action des lécithines, nous retrouvons l'influence propre à l'acide glycérophosphorique, telle qu'elle a été établie par les travaux du professeur Albert Robin, c'est-à-dire une augmentation de l'urée, de l'azote total et du rapport azoturique. Quant à cette action de la lécithine qui consiste en une rétention de l'acide phosphorique utilisé au profit du squelette et du tissu nerveux, nos expériences montrent qu'elle doit être rapportée à la partie basique de la molécule, c'est-à-dire à la choline. D'autre part, cette base, administrée seule, améliore également la nutrition générale, car elle provoque une augmentation du rapport azoturique et du poids des animaux. La bétaïne, dont la constitution chimique est très voisine de celle de la choline, nous a donné des résultats analogues, quoique moins accentués.

Ces résultats peuvent être interprétés de la manière suivante :

Les lécithines ingérées sont dédoublées par le suc pancréatique. Elles donnent ainsi des savons sans grande importance, de l'acide glycérophosphorique et des bases. Nous connaissons maintenant l'influence séparée des deux parties fondamentales de la molécule. Ces deux parties pourront se recombiner dans l'économie, soit pour régénérer des lécithines, soit pour contribuer à la synthèse des nucléines. D'une façon plus générale, l'acide phosphorique apporté par l'alimentation doit, pour une part, entrer en combinaison avec la glycérine en donnant l'acide glycérophosphorique. Celui-ci se combine aux acides des graisses et aux bases produites par le dédoublement régulier de l'albumine pour engendrer

des lécithines. Une autre partie de l'acide phosphorique ingéré contribue, par une combinaison analogue avec les bases organiques, à la synthèse des nucléines.

Des faits généraux établis dans notre travail, il a paru logique de déduire cette conclusion finale :

Chez les sujets atteints de ralentissement de la nutrition, l'élaboration de la matière albuminoïde n'atteignant que lentement son stade ultime, l'urée, et s'attardant, ainsi qu'il résulte des travaux de M. Bouchard, de M. A. Gautier, et des démonstrations plus récentes de M. R. Lépine, à la phase des bases organiques dont l'accumulation produit des intoxications, en particulier le coma diabétique, il semble probable que l'ingestion d'acide phosphorique peut, en saturant ces bases pour en faire des lécithines ou des nucléines, remédier, dans une certaine mesure, à la cause et à l'effet de ce groupe de maladies. La fixation des bases organiques par l'acide phosphorique atténue ou même fait disparaître leur caractère toxique. Bien plus, comme nos recherches le démontrent, les corps ainsi formés provoquent une meilleure utilisation des principes immédiats apportés par l'alimentation.

Je n'ai pris aucune part aux applications thérapeutiques de la lécithine. J'ajouterai cependant que ces applications ont donné à MM. Gilbert et Fournier, dans la neurasthénie et la tuberculose, à MM. Lancereaux et Paulesco, dans le diabète et la tuberculose osseuse, à MM. Claude et Zaky, dans la tuberculose expérimentale, à M. Carrière, dans les troubles de croissance et le rachitisme, des résultats assez probants pour justifier les prévisions fondées sur les recherches de chimie physiologique que je viens d'exposer.

LÉCITHINE, NUCLÉINE, ACIDE NUCLÉINIQUE, PROTYLINE

Influence comparée de quelques composés organiques du phosphore sur la nutrition et le développement des animaux.

A. Desgrez et A. Zaky, *Comptes rendus, Acad. d. Sciences*, t. CXXXIX, p. 819 et *Bull. de la Soc. de Biol.*, t. LVII, p. 392.

Étude de l'influence de quelques composés organiques phosphorés sur l'organisme animal.

A. Desgrez et A. Zaky, *Journ. de Physiol. et de Pathol. génér.*, t. VII, p. 213.

Nous avons étendu le travail précédent à quelques autres substances phosphorées, soit en vue de déterminer leur action spéciale, soit pour établir une comparaison utile des influences propres de ces divers composés. Les expériences ont été effectuées sur le cobaye et le chien. Elles ont porté, dans tous les cas, sur un lot d'animaux témoins, puis, pour l'essai de chaque substance, sur un lot d'animaux aussi semblables que possible à ceux de ce premier groupe. Les composés qui ont fait l'objet de ces recherches sont, à nouveau et au point de vue comparatif, la lécithine de l'œuf, puis la nucléine de la levure, l'acide nucléinique qui en dérive et, enfin, une combinaison artificielle d'albumine et d'acide phosphorique introduite récemment dans la thérapeutique sous le nom de protyline.

Ces diverses substances présentent, vis-à-vis de la molécule d'acide phosphorique, un mode de saturation très différent. C'est en ce point que réside, selon nous, l'intérêt particulier qui s'attache à la comparaison de leur influence sur les échanges nutritifs.

Les recherches rapportées dans ce travail ont été conduites comme celles que je viens d'exposer. Toutefois, au lieu de limiter l'analyse effectuée sur les organes des animaux sacrifiés à une partie du squelette et du tissu nerveux, on a fait porter cette analyse sur l'animal tout entier. On a déterminé la quantité d'eau, d'albumine et de graisse des tissus; le poids du cerveau et du cervelet réunis : 1° à l'état frais; 2° à l'état sec; enfin la longueur, le poids et les matières minérales de l'un des fémurs de chaque animal. Ces résultats ont été présentés sous forme de tableaux d'ensemble (*Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, mars 1905). On peut les résumer de la manière suivante :

I. L'analyse immédiate du corps entier des animaux sacrifiés, les uns au bout de soixante-dix jours, les autres au bout de cent cinquante jours d'expérienee, apporte un appui direct aux conclusions déduites de l'analyse des urines. Cette dernière avait, en effet, indiqué que les composés organiques du phosphore étudiés dans notre travail produisent une meilleure utilisation de la matière azotée. Or, nous avons constaté, par l'analyse immédiate du corps des animaux, une augmentation de la quantité des substances fixes, tout particulièrement des albuminoïdes. En rapport avec la rétention d'acide phosphorique révélée par les urines, nous avons trouvé un accroissement plus rapide et une minéralisation plus intense du squelette.

II. La désintégration de l'albumine, démontrée plus parfaite par la valeur du rapport azoturique, faisait prévoir une vie plus active, en particulier une intensité plus grande des phénomènes d'oxydation. C'est bien, en effet, ce que nous a révélé l'analyse des tissus en indiquant une moindre proportion de graisses emmagasinées, ce qui veut dire une meilleure utilisation des substances ternaires.

Les animaux chez lesquels la nutrition se trouve stimulée de la sorte renferment dans leurs tissus plus d'albumine, moins d'eau, moins de graisse que les animaux témoins. L'excitation des échanges nutritifs correspond donc à une augmentation de l'albumine fixe, à une diminution de l'eau et des matières grasses, c'est-à-dire à une influence inverse de celle assignée par le professeur Bouchard aux maladies par ralentissement de la nutrition. Cette remarque conduit à penser que ces combinaisons organiques de l'acide phosphorique interviendraient utilement dans la thérapeutique de ces maladies. Mais n'est-ce pas ce que la clinique a déjà démontré pour la lécithine, dans le diabète en particulier, grâce aux travaux de Huchard, de Lancereaux et Paulesco ?

III. Nos expériences ont établi que l'influence exercée par la lécithine sur la nutrition et démontrée par nos premières recherches n'est pas spéciale à cette substance : les nucléines, les acides nucléiniques, enfin la protyline, si différente des lécithines par la partie organique de sa molécule, donnent des résultats de même sens. L'organisme supporte mieux les doses élevées de lécithine et de protyline que de nucléine et d'acide nucléinique; cette différence est attribuable, selon nous, au caractère plus acide de ces derniers corps. Il convient de remarquer, en outre, que la nucléine et l'acide nucléinique pouvant se comporter comme des

générateurs directs d'acide urique paraissent, de ce fait, convenir moins bien aux arthritiques que la lécithine.

IV. De notre travail résulte encore ce dernier fait sur lequel j'ai déjà appelé l'attention (1), c'est que les produits de la désassimilation, nocifs dès qu'ils s'accumulent, favorisent, au contraire, les échanges nutritifs aussi longtemps que leur élimination régulière s'oppose à ce qu'ils s'accumulent dans l'organisme. C'est, d'ailleurs, surtout par l'intervention de telles substances qu'il convient d'expliquer l'influence heureuse exercée par les extraits d'organe (foie, testicule, etc.) sur les processus nutritifs.

V. Au point de vue physiologique, nous avons fait remarquer la différence considérable établie par nos dosages entre les proportions de matières grasses fournies par les deux sexes d'animaux, les femelles renfermant 40 à 30 p. 100 de graisse de plus que les mâles. Nos expériences rendent très manifeste cette différence que d'autres auteurs ont observée avant nous.

DE L'INFLUENCE DE LA CHOLINE SUR LES SÉCRÉTIONS GLANDULAIRES

A. Desgrez, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXXV, p. 52, 1902.

Dans les recherches précédentes, j'avais observé que la choline et la bétaïne exerçaient une action excitante sur les sécrétions salivaire et rénale. On sait que la pilocarpine présente une action analogue et que la sécrétion pancréatique qu'elle détermine est douée d'une activité protéolytique manifeste. Comme la pilocarpine et la choline renferment un commun groupement de triméthylamine [Az $(CH^3)^3$], comme elles se dédoublent l'une et l'autre, à chaud, par action de l'eau seule, avec production de cette base, j'ai pensé que ces analogies de constitution chimique pouvaient entraîner une analogie d'effet physiologique, c'est-à-dire que la choline devait bien réellement exercer, à la façon de la pilocarpine, une influence marquée sur les phénomènes sécrétoires. L'intérêt de cette question résidait non seulement dans la démonstration de l'action d'un groupement chimique défini sur un ordre de phénomènes physiologiques,

(1) A. Desgrez, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, 7 juillet 1902.

mais encore en ce que, la choline étant une base très répandue dans l'organisme, il importait de déterminer les divers rôles qu'elle peut y remplir.

Les premières expériences que j'ai faites sur le lapin et le chien ont justifié mes prévisions et montré que la choline injectée par voie intraveineuse, à des doses variant entre 0 gr. 002 et 0 gr. 015 par kilogramme d'animal, augmente tout à la fois les sécrétions salivaire, pancréatique, biliaire et rénale.

J'ai institué de nouvelles expériences sur le chien afin de pouvoir inscrire les courbes du phénomène et conserver une mesure exacte de l'influence de la choline sur les sécrétions précédentes.

I. *Sécrétion salivaire.* — On a enregistré la sécrétion éliminée par le canal de Warthon; tandis qu'elle était, normalement, de 1 goutte en 3 ou 4 minutes, elle s'est accrue de 38 à 40 gouttes, dans le même temps, sous l'influence de 0 gr. 01 de choline par kilogramme d'animal.

II. *Sécrétion pancréatique.* — A été prise sur le canal de Wirsung, après ligature préalable du canal accessoire de Santorini. Cette sécrétion, qui ne coulait pas normalement, a donné de 8 à 10 gouttes de suc, en 4 minutes, avec la même dose de base que précédemment. Quant à l'activité protéolytique du suc ainsi obtenu, elle s'est montrée sensiblement égale à celle du suc fourni par la pilocarpine; 3 centimètres cubes de ce suc ont dissous, en 24 heures et à 37°, 0 gr. 70 d'albumine d'œuf coagulée; avec le même volume de suc sécrété après injection de pilocarpine, 0 gr. 70 d'albumine coagulée ont été dissous en 20 heures.

III. *Sécrétion biliaire.* — A été prise sur le canal cholédoque, après ligature du canal cystique, afin d'éviter l'influence de contractions possibles de la vésicule biliaire. Tandis qu'elle ne dépasse pas, normalement, 8 à 10 gouttes en 6 minutes, elle atteint 18 à 24 gouttes, dans le même temps, avec 0 gr. 01 de choline par kilogramme d'animal.

IV. *Sécrétion rénale.* — Pour une chienne pesant 15 kilogrammes et n'ayant reçu, en tout, que 0 gr. 02 de choline, on a enregistré séparément les sécrétions fournies par chacun des deux reins. Voici la somme des résultats inscrits après une première injection : en 36 minutes, 167 gouttes pour le rein droit, 198 gouttes pour le rein gauche, alors qu'à l'état normal le premier donnait 84 gouttes et le second 96 gouttes dans le même temps. A la suite d'une deuxième injection de la même dose, ces différences se sont accentuées : le rein droit a donné 471 gouttes,

le rein gauche 478 gouttes en 34 minutes. Normalement, ils eussent inscrit : le premier 36 gouttes, le second 144 gouttes dans le même temps.

Sous l'influence de doses très faibles de choline, la sécrétion rénale peut donc varier du simple au double ou même au triple. Elle apparaît plus tardivement que les précédentes et se prolonge plus longtemps.

Ces modifications de la sécrétion rénale ne consistent pas seulement en un accroissement de l'activité glomérulaire, fait qui pourrait ne dépendre que de variations des conditions de la circulation sanguine, mais l'analyse des urines m'a montré qu'elles se traduisent également par une augmentation très marquée de l'activité des épithéliums.

Bien qu'elle constitue un produit avancé du dédoublement des albumines, la choline ne peut donc pas être considérée comme inutile à l'organisme qui la produit ou qui la reçoit. Ce n'est pas un déchet, au sens absolu du mot. Mes expériences ont établi qu'elle agit par son groupement triméthylamine pour provoquer, comme cette dernière, une action favorisante sur les sécrétions externes.

Influence du chlorhydrate de triméthylamine sur les échanges nutritifs.
A. Desgrez, P. Regnier et Moog, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, t. CLIII, p. 1238.

MM. Gley et L. Camus (1) ayant confirmé le résultat des recherches précédentes en établissant que la triméthylamine exerce, en effet, une action stimulante sur les sécrétions salivaire et pancréatique, on pouvait supposer qu'une telle action peut également s'exercer sur les sécrétions internes et sur les processus nutritifs qui en dépendent. Comme l'abondance et l'activité des sécrétions internes ne sauraient être évaluées par des mesures directes, nous avons eu recours à la méthode indirecte consistant à déterminer les modifications des échanges produites par action du chlorhydrate de la base injecté sous la peau ou simplement ingéré. Effectuées sur le cobaye, sur le lapin, puis sur l'homme, nos recherches ont porté sur le métabolisme des matières azotées et des composés ternaires.

1. Expériences sur les animaux. — 1° *Élaboration azotée.* — Nous avons fait six expériences, cinq sur le cobaye et une sur le lapin. Elles

(1) *Arch. des Sc. biolog.*, t. XI, *Supplément*, 1904, p. 201, Saint-Pétersbourg.

ont porté sur des animaux mâles, sensiblement de même âge et de même poids, au moins pour les séries comparées entre elles. Ces animaux étaient soumis à un régime d'entretien composé de son et de choux et réunis par série de quatre. La durée de ces expériences a varié entre 11 et 31 jours. Nous avons constamment trouvé, pour les animaux qui recevaient le chlorhydrate, une diminution de l'azote éliminé pendant toute la durée de l'observation.

Je donne, à titre d'exemple, les quatrième et cinquième expériences :

	Azote éliminé par kilogramme d'animal pendant toute la durée de l'expérience.	
	Animaux témoins.	Animaux injectés.
Quatrième expérience. — Durée 25 jours (injection de 0 gr. 01 de sel par cobaye)	6 gr. 60	4 gr. 64
Cinquième expérience. — Durée 11 jours (expérience faite avec les mêmes animaux que la précédente, mais en renversant le sens, les injectés devenant les témoins).	4 gr. 51	2 gr. 33

2° *Échanges respiratoires.* — Nous avons employé la méthode de Pettenkofer et Voit, modifiée, dans une étude préalable, pour l'application aux petits animaux. Les expériences ont porté sur le cobaye recevant le chlorhydrate par voie buccale (0 gr. 003 par animal) ; on mesurait les échanges avant et après l'ingestion.

		O^2 consommé par heure.		CO^2 éliminé par heure.		$\frac{CO^2}{O^2}$	
		Avant ingestion.	Après.	Avant ingestion.	Après.	Avant ingestion.	Après.
		gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Cobaye A.	En pleine digestion . .	1,182	1,471	1,594	1,920	0,975	0,943
	Après 4 heures de jeûne.	0,932	1,026	1,110	1,145	0,858	0,806
Cobaye B.	Après 5 heures de jeûne.	1,040	1,380	1,240	1,422	0,864	0,744
	Après 7 — .	0,946	1,043	1,093	1,160	0,836	0,804
	Après 24 — .	0,735	1,003	0,008	0,975	0,790	0,703

II. Observations sur l'homme. — M. Ch. Bouchard a montré autrefois que le chlorhydrate de triméthylamine diminue l'élimination de l'urée. C'est un résultat de même sens que nous avons retrouvé et indiqué plus haut pour le cobaye et le lapin, aussi n'avons-nous pas jugé utile de répéter cette recherche sur l'homme. Nous avons cru important de déterminer les variations du poids et des échanges respiratoires.

1° *Variations de poids.* — Les sujets sur lesquels ont porté nos obser-

vations et qui étaient tous plus ou moins atteints d'obésité se sont astreints à maintenir constant, pendant toute la durée de l'expérience, le régime qui leur était habituel. Chacun d'eux recevait 0 gr. 05 de chlorhydrate le matin à jeun, et autant le soir, vers 7 heures. Nous avons toujours constaté une diminution du poids initial, la différence variant entre 1 kg. 500 et 6 kilogrammes pour des durées d'observation variant entre 1 et 4 mois.

2° *Échanges respiratoires.* — Ces échanges ont été mesurés sur deux hommes : D et R. R prenait le chlorhydrate à midi et le soir. D, le matin à jeun, et le soir. Les dosages étant faits pour D et pour R le matin, vers 10 heures, on s'explique ainsi que l'effet, qui atteint son maximum 2 heures après ingestion du chlorhydrate, soit nettement plus marqué pour D que pour R.

Les échanges ont été déterminés par la méthode employée par MM. Guillemard et Moog dans leurs recherches relatives à l'influence de l'altitude sur la nutrition. Voici les moyennes des dosages.

		Débit respiratoire par heure. lit.	CO^2 exhalé p. 100.	O^2 absorbé p. 100.	CO^2 exhalé par heure. lit.	O^2 absorbé par heure. lit.	$\frac{CO^2}{O^2}$
Sujet R.	Avant le traitement . . .	307	3,40	3,84	10,42	11,60	0,90
	Pendant le traitement . .	300	3,34	4,12	10,10	12,42	0,81
Sujet D.	Avant le traitement . . .	442	2,53	3,05	11,19	13,49	0,83
	Pendant le traitement . .	438	2,68	3,59	11,72	15,68	0,75

Nous avons conclu que le chlorhydrate de triméthylamine produit : 1° une épargne de la matière protéique dont la désassimilation est ralentie ; 2° un accroissement de la destruction des composés ternaires. Cette dernière modification des échanges porte principalement sur les corps gras, ainsi que l'indiquent la perte de poids des sujets et, mieux encore, l'augmentation de l'oxygène consommé et la diminution du quotient respiratoire. La triméthylamine, base qui se trouve dans notre économie à l'état de liberté et de combinaison, excite donc les sécrétions internes comme les sécrétions externes.

DE L'INFLUENCE DE DEUX BASES DE L'ORGANISME, LA CHOLINE ET LA GUANINE, SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

Action de la choline sur la pression artérielle.

A. Desgrez et J. Chevalier, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, t. CXLVI, p. 89.

A la suite d'observations faites par M. J. Chevalier sur l'abondance relative de la choline dans les capsules surrénales, nous avons cru devoir rechercher également l'influence exercée par cette base sur la pression artérielle.

Nos expériences ont été effectuées sur un grand nombre de chiens auxquels nous avons injecté, par voie intraveineuse, des quantités de choline, base libre ou chlorhydrate, variant entre 4 milligrammes et 5 milligrammes par kilogramme d'animal. Ces animaux avaient été préalablement endormis par injection de chloralose à la dose de 0 gr. 10 par kilogramme. Aussi bien avec la base libre qu'avec son chlorhydrate, on observe immédiatement une chute rapide de la pression sanguine, atteignant 4 à 5 centimètres de mercure et durant de 1 minute à 1 minute et demie. Ce fléchissement de la pression artérielle s'accompagne d'une accélération de battements du cœur qui diminuent d'amplitude.

La pression sanguine remonte ensuite, progressivement, sans revenir cependant, dans les quelques heures qui suivent, jusqu'à sa valeur initiale. Ultérieurement, en effet, on constate un abaissement prolongé de la pression qui se maintient à 2 centimètres au-dessous de la normale. Pendant cette période, les battements du cœur sont ralentis et leur amplitude augmente en proportion même de leur ralentissement.

Nous avons pu nous rendre compte que, si certains auteurs ont signalé une élévation de la pression sanguine sous l'influence de la choline, c'est parce qu'ils ont opéré avec une base impure ou qu'ils ont administré des doses qui déterminaient une hyperexcitabilité du système nerveux central se traduisant par des phénomènes convulsifs.

Si l'on injecte, en effet, des doses doubles des précédentes, 10 milligrammes par kilogramme, il se produit, à la suite d'une chute immédiate et très courte de la pression, un relèvement de la courbe s'accompagnant de l'accélération des battements cardiaques qui diminuent d'énergie et de l'accélération des mouvements respiratoires qui deviennent spasmodiques

et accompagnent les convulsions toniques. Ce qui démontre qu'avec des doses élevées de choline les convulsions sont dues à une hyperexcitabilité du système nerveux bulbo-médullaire, c'est qu'elles cessent rapidement sous l'influence des dépresseurs de cet organe.

Antagonisme de la choline et de l'adrénaline. — Arrivés à ce point de nos recherches, nous devions nous demander quelle serait l'influence de l'adrénaline et de la choline injectées simultanément dans l'économie. Nous avons pu observer que, par injection de chlorhydrates de choline et d'adrénaline associées à doses convenables, 1/4 de milligramme d'adrénaline et 10 centigrammes de choline pour un chien de 12 kilogrammes, on n'obtient aucun changement marqué de la pression artérielle, mais seulement des modifications du rythme et de l'énergie cardiaques. En augmentant la dose de choline, on peut même obtenir une prédominance de son action propre, c'est-à-dire un abaissement de la tension artérielle. Cet antagonisme paraît s'étendre à l'influence de la choline sur les sécrétions et à sa toxicité. Il ne se manifeste pas sensiblement vis-à-vis de l'action excitante bulbo-médullaire exercée par des doses élevées de choline : les phénomènes convulsifs sont aussi fréquents, aussi énergiques.

Nous avons donné les conclusions suivantes : 1° Injectée au chien, par voie intraveineuse, à la dose de 5 milligrammes par kilogramme, la choline produit un abaissement de la pression artérielle qui peut atteindre 5 centimètres de mercure. A cette modification, de courte durée, succède un abaissement plus faible, 2 centimètres de mercure environ, qui se maintient pendant quelques heures.

2° La choline se comporte comme un antagoniste de l'adrénaline. On peut, en effet, associer ces deux substances en quantités telles que leur effet propre se trouve neutralisé vis-à-vis de la pression artérielle.

Depuis la publication de ce travail, on a beaucoup discuté sur l'action de la choline vis-à-vis de la pression artérielle. Cela tient surtout, comme nous l'avons indiqué, à ce fait qu'avec des doses un peu élevées on observe surtout une ascension du manomètre.

Abderhalden et F. Müller, qui ont fait des recherches récentes avec une choline très pure, concluent, comme nous, à une action hypotensive de cette base (*Zeitsch. f. Physiol. Chem.*, t. LXV, pp. 420-430).

Action hypotensive de la guanine.

A. DESGREZ et G. DORLÉANS, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CLIV, p. 1109.

La guanine, injectée par voie intraveineuse au lapin ou au chien, à raison de 2 à 3 centigrammes par kilogramme, provoque un abaissement de la pression artérielle de 3 à 4 centimètres de mercure. Il est intéressant de remarquer que cette base, la seule qui soit produite dans le dédoublement hydrolitique du nucléoprotéide pancréatique, présente ainsi une action antagoniste de celle de l'adrénaline.

L'action modératrice bien connue que le pancréas exerce vis-à-vis de certains processus physiologiques dépendant des glandes surrénales, se retrouve ainsi dans l'action que la guanine exerce sur la pression artérielle.

III. — Recherches sur la nutrition pathologique.

RECHERCHES SUR LES ÉCHANCES NUTRITIFS DANS LES DERMATOSES

Modification des échanges nutritifs dans les dermatoses.

A. DESGREZ et J. AYRIGNAC, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXXIX, p. 757.

Élimination du soufre et du phosphore, déminéralisation de l'organisme et grandeur de la molécule élaborée moyenne dans les dermatoses.

A. DESCREZ et J. AYRIGNAC, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXXIX, p. 900.

Étude des échanges nutritifs dans les dermatoses.

A. DESGREZ et J. AYRIGNAC, *Journal de Physiol. et de Palhol. gén.*, janvier 1905 (2 mémoires à la suite).

Nous avons poursuivi, pendant plusieurs années, dans le service de M. Brocq, une série de recherches relatives aux modifications des échanges nutritifs dans les dermatoses. Ces recherches ont eu pour but la détermination du degré de corpulence et d'adiposité des malades, l'étude de l'élaboration des matières albumimoïdes, des éliminations chlorurée, sulfurée et phosphorée, de la grandeur de la molécule élaborée moyenne et, finalement, de la qualité de la sécrétion rénale.

Les malades sur lesquels ont porté ces investigations étaient, pour la plupart, des femmes d'âge différent, d'origine, de condition sociale, d'antécédents morbides également différents. Les lésions cutanées dont souffraient ces malades présentaient un caractère de gravité et une étendue qui étaient de même très variables. Ces lésions se rapportaient aux eczémas proprement dits et papulo-vésiculeux, au psoriasis, aux lupus vulgaire et érythémateux, au prurit, à la pseudo-pelade, à l'alopécie rebelle, à l'acné, au prurigo simplex, au lichen plan, au purpura, à l'érythème polymorphe, au mycosis fongoïde, au parapsoriasis.

Nous avons pris des malades qui ne présentaient aucune lésion viscérale cliniquement décelable, voulant ainsi limiter nos recherches, dans la mesure du possible, aux simples affections cutanées. Admises à l'hôpital, ces malades étaient placées dans des conditions d'hygiène identiques, soumises à un régime alimentaire constant comme qualité, mais dont la composition était déterminée d'après la règle suivante : les malades étant placées en observation pendant trois jours, étaient soumises au régime alimentaire ordinaire de la salle, leurs urines étaient recueillies et analysées. Nous déterminions, en particulier, l'azote total éliminé chaque 24 heures et nous en déduisions l'albumine détruite dans le même temps. Nous établissions notre ration alimentaire en albuminoïdes sur la moyenne de l'élimination azotée des trois jours d'expérience. En divisant par 2 cette ration d'albuminoïdes, nous obtenions la quantité de graisses à faire ingérer. Comme ration d'aliments hydrocarbonés, nous en donnions, au contraire, deux fois cette même quantité d'albuminoïdes. La dose moyenne de chlorure de sodium incorporé à ces aliments était de 10 grammes. Nous donnions, enfin, à chaque malade 1.500 centimètres cubes de boisson.

Pour obtenir des résultats comparables, nous avons tenu à faire des analyses en séries. Quelques-unes ont même duré plusieurs mois. Grâce à ces précautions, nous avons évité le plus possible les causes d'erreur inhérentes à des modifications passagères de l'élimination urinaire.

Pour l'estimation des résultats, nous avons eu recours aux nouvelles méthodes créées par M. Bouchard et exposées dans la dernière édition du *Traité de pathologie générale*. Elles conduisent à une interprétation plus exacte des faits observés. Il n'est guère besoin de rappeler que si l'on a réalisé un premier progrès en rapportant les données de l'analyse des urines non plus au litre, mais à l'élimination totale des 24 heures, puis un

autre en les rapportant à l'unité de poids corporel, c'est bien encore faire un progrès important que de les rapporter à l'unité de poids de matière vivante, c'est-à-dire d'albumine fixe.

Aux résultats particuliers des dosages rapportés dans ce travail, à la détermination des principaux coefficients urinaires, nous avons donc ajouté les déterminations de la corpulence et de l'adiposité, les mesures de l'excitation catalytique et de l'activité histolytique.

Les résultats essentiels de nos recherches peuvent être résumés comme suit :

Le degré de corpulence des malades atteints des affections cutanées les plus diverses ne dépasse la moyenne que dans un tiers des cas environ. C'est la modification la moins fréquente et la moins accentuée constatée chez nos malades. L'adiposité est, au contraire, notablement accrue chez 53 p. 100 des sujets. Ce résultat, fourni surtout par les divers eczémas, apporte un nouvel argument en faveur de la parenté, depuis longtemps établie par M. Bouchard, entre l'obésité et ces dermatoses.

L'excitation catalytique est, de même, supérieure à sa valeur normale dans 89 p. 100 des cas. Cette constatation ferait logiquement prévoir une exagération marquée de l'histolyse. Or, la mesure de l'activité histolytique révèle une destruction azotée inférieure à la moyenne chez 90 p. 100 des malades. A cet égard, le détail des observations montre que la réduction la plus marquée de l'histolyse se rencontre dans la pelade, la pseudo-pelade et l'alopécie. Elle est moindre, en général, dans les divers eczémas.

Relativement au coefficient d'utilisation azotée, nous obtenons le résultat déjà publié par MM. Gaucher et Desmoulière pour l'eczéma et le psoriasis, mais non, comme ces auteurs, dans tous les cas étudiés. Ce coefficient ne descend, en effet, au-dessous de sa valeur normale que chez 50 p. 100 des malades. Il semble donc que, chez les autres, la qualité de l'histolyse supplée à sa réduction quantitative, que l'organisme tende vers l'utilisation maxima des albumines une fois engagées dans les phases initiales de leur désintégration.

Dans 60 p. 100 des cas, le rapport de l'acide urique à l'urée qui est, normalement, de 2,60 p. 100, dépasse cette moyenne pour atteindre 3,4 et même 5 p. 100.

Le rapport $\frac{P^2O^5}{Az^t}$ du phosphore à l'azote a dépassé sa valeur normale

dans 50 p. 100 des dermatoses étudiées. En rapprochant ce résultat du précédent, augmentation de l'acide urique, on est en droit de conclure que la destruction des nucléoalbumines est proportionnellement plus élevée, chez ces malades, que celle des albumines proprement dites.

Le rapport $\frac{SO^3}{Az^t}$ du soufre à l'azote s'est trouvé, 86 fois sur 100, supérieur à sa valeur normale. Les affections cutanées entraînent donc une prépondérance très marquée de la désintégration des albuminoïdes riches en soufre, en particulier des kératines du derme.

Le rapport $\frac{S^0}{S^t}$ du soufre peroxydé au soufre total n'est inférieur à sa normale que dans 41 p. 100 des cas. Ce résultat prouve encore que, si l'histolyse est réduite quantitativement par le plus grand nombre des affections cutanées, la qualité même de la destruction est moins souvent en défaut. Cette déduction confirme celle que nous avions déjà tirée de la valeur du coefficient azoturique.

Pour déterminer la part qui revient aux intoxications d'origine intestinale dans les dermatoses, il semble que l'on peut toujours utiliser, malgré certaines opinions contraires, le rapport du soufre conjugué au soufre total. Nous avons trouvé ce rapport exagéré dans 25 p. 100 des cas.

Quant à la déminéralisation de l'organisme, nous l'avons rencontrée supérieure à sa valeur normale dans 56 p. 100 des dermatoses. C'est exactement dans la même proportion que la molécule élaborée moyenne a dépassé sa valeur normale, laquelle est voisine de 75.

RECHERCHES SUR LA DYSCRASIE ACIDE EXPÉRIMENTALE

Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (acide chlorhydrique).

A. Desgrez et J. Adler, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CVXXVII, p. 818, et *Bull. Soc. de Biol.*, t. LV, p. 1323 ; *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXXIX, p. 944, et *Bull. Soc. de Biol.*, t. LVI, p. 449.

Contribution à l'étude de la dyscrasie acide (acides organiques).

A. Desgrez et Mlle Bl. Guende, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXL, p. 882, et *Bull. Soc. de Biol.*, t. LVII, p. 526.

Des variations du coefficient de déminéralisation chez les animaux en état de dyscrasie acide.

A. Desgrez et Mlle Bl. Guende, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXL, p. 1487, et *Bull. Soc. de Biol.*, t. LVII, p. 929.

Influence de la dyscrasie acide sur l'oxydation du soufre.

A. Desgrez et Mlle Bl. Guende, *Bull. Soc. de Biol.*, t. LXII, p. 732.

C'est en modifiant l'alcalinité, ou même en créant l'acidité des tissus et des humeurs, que les acides qui pénètrent ou se forment en excès dans l'économie, peuvent devenir la condition pathogénique d'un grand nombre d'accidents morbides. Les troubles pathologiques occasionnés par l'excès de ces acides sont attribuables, d'une part, à une spoliation de l'organisme en matières minérales sans lesquelles les éléments anatomiques ne sauraient fonctionner ou même subsister ; d'autre part, à une réaction chimique générale de l'économie moins favorable aux phénomènes d'oxydation.

Telle est, résumée, autant qu'il se peut en quelques mots, la doctrine enseignée par M. Bouchard dans ses leçons de 1882 (1).

J'ai pensé qu'il serait intéressant de provoquer, chez les animaux, des modifications analogues des humeurs et de rechercher dans quel sens et dans quelle mesure l'état ainsi artificiellement constitué influencerait les échanges nutritifs.

Les premières expériences, faites avec M. Adler, sur le cobaye, nous ont permis d'établir que la dyscrasie, produite par action prolongée de l'acide chlorhydrique injecté sous la peau, entraîne une diminution de l'élaboration azotée atteignant 20 p. 100 de sa valeur normale, celle-ci étant déterminée sur des animaux témoins de même âge et de même sexe. On constate, en même temps :

1° Une désintégration prépondérante des albumines les plus riches en soufre ;

2° Une diminution de la sécrétion rénale, comme volume de liquide et comme quantité d'éléments éliminés. Cette diminution atteint 6 à 7 p. 100 de la valeur normale ;

3° Une diminution des processus synthétiques dont l'économie est le siège. Sur ce point, nous avons déterminé les variations de celui de ces

(1) *Maladies par ralentissement de la nutrition*, 5e leçon, pp. 17 et suiv. ; Savy, éditeur.

processus qui a été le mieux étudié jusqu'à ce jour, à savoir la production de l'acide hippurique. Sous l'influence de la dyscrasie chlorhydrique, ce processus de synthèse perd 57 p. 100 de sa valeur normale. A distance, c'est-à-dire deux mois après la dernière injection d'acide, la cellule vivante avait conservé la viciation ainsi introduite dans le fonctionnement de ses diastases déshydratantes. Toujours avec une même alimentation, l'acide hippurique excrété par nos animaux était, en effet, inférieur de 60 p. 100 à celui des animaux témoins.

A la fin des expériences, on a sacrifié les cobayes et effectué, sur la poudre totale fournie par la réunion et la dessiccation de deux animaux de chaque lot, les dosages du résidu sec, de l'azote albuminoïde et de l'azote non albuminoïde. Ces dosages ont donné :

	P. 100 parties		
	Eau p. 100	Albumine	Azote non albuminoïde
Animaux témoins.	59,93	42,12	0,29
— injectés	68,36	40,96	1,13

Nous avons donc trouvé, chez les animaux injectés, une augmentation considérable de l'eau et des déchets azotés contenus dans les tissus.

J'ai fait les expériences suivantes avec le concours de Mlle Guende. Elles ont porté sur les acides organiques. Comme les acides de la série grasse sont facilement brûlés dans l'organisme avec production finale d'acide carbonique qui s'élimine par la voie pulmonaire, nous avons, de préférence, fait porter nos recherches sur les acides aromatiques d'une combustion complète plus difficile et qui, pour cette raison, s'éliminent surtout par l'émonctoire rénal. Nous nous sommes, en outre, adressés à des acides de constitution générale identique, mais présentant des modes différents de saturation du carbone. On sait que le caractère de non-saturation conféré à une molécule acide par la présence d'une liaison éthylénique ou acétylénique a pour effet d'accroître le caractère électro-négatif, c'est-à-dire acide de cette molécule. Nous avons donc également recherché de quelle façon ce caractère acide additionnel modifierait l'action physiologique due au groupement acide proprement dit. Guidés par ces considérations, nous avons expérimenté sur l'acide phénylpropionique,

$$C^6H^5 - CH^2 - CH^2 - CO^2H$$

et sur les deux composés éthylénique et acétylénique correspondants, les acides cinnamique, $C^6H^5 - CH = CH - CO^2H$, et phénylpropiolique,

$$C^6H^5 - C \equiv C - CO^2H.$$

Ces trois acides ont été administrés au cobaye par la voie stomacale à la dose de 0 gr. 05 par jour. Les résultats des expériences qui ont duré 95 jours peuvent se résumer de la manière suivante :

1° L'élaboration de la matière protéique est diminuée sous l'influence de la dyscrasie provoquée par l'acide phénylpropionique et scs analogues. La valeur des coefficients azoturiques montre que la qualité de cette élaboration est également très réduite par l'acide saturé et l'acide acétylénique. Les rapports de l'acide phosphorique à l'azote total éliminés, plus élevés, pendant les deux premières phases de l'expérience, chez les animaux en état de dyscrasie, indiquent une destruction prépondérante des albumines phosphorées, c'est-à-dire des noyaux cellulaires.

2° Quand la molécule d'acide n'a pas tous ses atomes de carbone saturés, le résultat diffère selon qu'il s'agit d'une liaison éthylénique ou acétylénique. La double liaison exerce, en effet, dans l'acide cinnamique, une influence favorable puisqu'elle compense, partiellement au point de vue quantitatif, complètement au point de vue qualitatif, l'influence inverse exercée sur la destruction de l'albumine par la fonction carboxylée. On peut supposer que cette double liaison favorise les échanges nutritifs en donnant naissance à l'oxyde éthylénique puis au glycol correspondants.

3° Les cellules de l'organisme conservent à distance, c'est-à-dire longtemps après suppression de sa cause directe, la nouvelle modalité vitale qui leur est imprimée par la dyscrasie acide.

Les expériences précédentes, que la dyscrasie soit produite par un acide minéral ou par un acide organique, ont mis en évidence une moindre intensité des processus d'assimilation et de désassimilation, ainsi qu'une moindre élimination des déchets azotés. Mais j'ai dit que M. Bouchard considère, en outre, la dyscrasie acide comme la cause possible d'un départ exagéré de matières minérales.

Pour étudier, à ce point de vue, la dyscrasie expérimentale, nous avons recherché la valeur du coefficient de déminéralisation, tel que l'a défini M. Albert Robin, chez des animaux préalablement mis en état de dyscrasie chlorhydrique ou phénylpropionique. Les moyennes d'un grand nombre de déterminations ont donné :

	Coefficient de déminéralisation.
Animaux témoins	0,63
— en état de dyscrasie produite par l'acide organique	0,69
— en état de dyscrasie produite par l'acide minéral	0,77

La méthode expérimentale directe permet donc encore de faire la démonstration des relations cliniques existent entre la diathèse acide et la spoliation de l'organisme en éléments minéraux.

Quant aux recherches particulières consacrées à l'élaboration du soufre, elles ont établi ce fait inattendu que cette élaboration se produit, dans la dyscrasie artificielle, en sens inverse des autres processus. Ces recherches nous ont, en effet, conduits aux résultats suivants :

1° L'ingestion quotidienne prolongée d'un acide minéral, chlorhydrique ou phosphorique, à petites doses non toxiques, augmente, chez le cobaye, la proportion du soufre peroxydé.

2° Il paraît s'agir, dans ce cas, d'un accroissement de l'oxydation vraie du soufre plutôt que de la mise en liberté d'une plus grande quantité de SO^4H^2, par processus hydrolytique s'exerçant sur l'albumine. On constate, en effet, que l'ingestion de soufre engagé à l'état neutre $(S\text{-}S)^{II}$ dans une molécule organique (1) donne lieu à une augmentation du soufre total éliminé, mais avec prépondérance marquée du soufre peroxydé chez les animaux mis en état de dyscrasie chlorhydrique.

Comparaison et analogie des échanges nutritifs dans les dermatoses et dans la dyscrasie acide expérimentale.

Il me paraît intéressant de remarquer que nous avions trouvé, dans la plupart des dermatoses, les modifications des échanges nutritifs réalisées dans la dyscrasie expérimentale. Ce sont, en effet, même réduction de l'histolyse, même diminution du rapport azoturique, même désintégration prépondérante des nucléines et des albumines les plus riches en soufre, enfin même déminéralisation excessive. La dyscrasie artificielle que nous avons créée, soit avec l'acide chlorhydrique, soit avec des acides organiques, produit donc une sorte de reconstitution synthétique des troubles du métabolisme observés dans un grand nombre d'affections cutanées.

(1) L'acide dithiolactique, $C^6H^{10}S^2O^4$.

RECHERCHES RELATIVES A L'INFLUENCE DE QUELQUES COMPOSÉS MINÉRAUX DU PHOSPHORE SUR LA NUTRITION

Influence de l'acide phosphorique, des phosphatss mono et trisodiques sur les échanges nutritifs.

A. Desgrez et Mlle B. Guende, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXLII, p. 1440.

Sur la détsrmination de la molécule élaborés moyenne et ses variations, dans l'organisme animal, sous l'influence des composés minéraux du phosphore.

A. Desgrez et J. Posen, *Bull. Soc. de Biol.*, t. LXVIII, p. 455.

L'étude de la dyscrasie acide nous a conduits à rechercher, dans les mêmes conditions d'expérience, l'influence exercée sur la nutrition par l'acide phosphorique et deux de ses sels, le phosphate acide et le phosphate neutre.

Nos résultats peuvent être résumés de la manière suivante :

1° L'élaboration de la matière azotée est augmentée par les trois composés minéraux du phosphore; à cet égard, c'est le sel neutre qui a la moindre influence; celle-ci augmente progressivement avec l'acidité de la molécule. Le rapport azoturique indique une élaboration moins parfaite de l'albumine quand celle-ci est détruite cn plus grande proportion. Comme les animaux prenaient la même alimentation, il résulte, de cette destruction plus intense de l'albumine, une moindre augmentation de poids. L'abaissement des rapports $\frac{P^2O^5}{Az}$ et $\frac{SO^3}{Az}$ indique une épargne relative des albumines phosphorées et de celles qui sont les plus riches en soufre.

2° Le coefficient d'oxydation du soufre est augmentée par PO^4H^3, un peu moins par ses dérivés.

3° La déminéralisation de l'organisme n'a pas été augmentée par PO^4H^3 comme elle l'est par l'acide chlorhydrique et les acides organiques. Le phosphate acide et surtout le phosphate neutre de soude dimiu ent, au contraire, le départ des éléments minéraux.

4° Les moindres volumes d'urine éliminés correspondent su phosphate trisodique. Nous avons pensé que ce dernier sel provoque une plus grande fixation d'eau par les tissus. En effet, un mélange de foie, de

muscle et de rein contenait 73 p. 100 d'eau chez les témoins et 74,63 chez les animaux ayant reçu le phosphate neutre.

5° Le poids moyen de la molécule élaborée est légèrement augmenté par ingestion prolongée de petites doses d'acide phosphorique. Il est, au contraire, diminué par les deux phosphates mono et trisodiques.

Il est intéressant de remarquer que ces résultats sont, pour la plupart, inverses de ceux obtenus avec l'acide chlorhydrique et les acides organiques. La dyscrasie déterminée par ces acides avait, en effet, restreint la destruction de l'albumine et provoqué une perte exagérée de phosphore, de soufre et de matières minérales. Avec l'acide phosphorique, nous avons constaté, au contraire, une épargne relative des albumines phosphorées et des albumines les plus riches en soufre; le coefficient de Robin n'a pas varié sensiblement. Nous expliquons ces résultats par la remarque faite précédemment à propos de l'action des lécithines.

Remarques relatives à la détermination de la molécule élaborée moyenne.

Dans le cours de ce travail, nous avons fait quelques observations importantes relativement à la détermination de la molécule élaborée moyenne.

Il peut arriver, en effet, que l'on trouve, en suivant la technique habituelle, une molécule élaborée inférieure à 60, ce qui ne saurait être admis puisque le poids moléculaire de l'urée est de 60. Nous avons déterminé les causes suivantes de cette anomalie:

1° Le dépôt, dans une urine légèrement alcaline, des phosphates terreux dont le poids moléculaire, très supérieur à celui de l'urée, contribue, dans une urine acide, à élever celui de la molécule moyenne;

2° Un commencement de fermentation de l'urine avec transformation d'une partie de l'urée en carbonate d'ammoniaque. De ce fait, au moment de la détermination du résidu sec, dans le vide sur l'acide sulfurique, on perd une partie du carbonate d'ammoniaque que l'on peut doser, dans de nouvelles déterminations, par fixation de ce sel dans l'acide sulfurique pur et distillation consécutive à l'appareil de Schlœsing.

A ces causes, on devrait encore ajouter, sans doute, la dissociation en ions du carbonate d'ammoniaque, augmentant le nombre des molécules de l'urine au détriment de leur grandeur.

La détermination de la molécule élaborée moyenne doit donc être effectuée autant que possible sur des urines acides. Dans le cas d'urines alcalines ou fermentées, on aurait à tenir compte : 1° de la quantité de phosphates terreux déposés; 2° de l'évaluation, par titrage de l'acide sulfurique ayant servi à la dessiccation, de la perte en carbonate d'ammoniaque subie par le résidu sec.

PRODUCTION D'UNE SUBSTANCE MUCINOÏDE PAR LES BACTÉRIES

A. Charrin et A. Desgrez, *Comptes rendus*, t. CXXVI, p. 596.
Bull. Soc. Biolog., t. L, p. 209.

Certaines cultures de bacille pyocyanique nous ont fourni une substance albuminoïde présentant les caractères distinctifs des vraies mucines, c'est-à-dire contenant du soufre, mais pas de phosphore dans sa molécule; précipitable par l'acide acétique, insoluble dans un excès; soluble dans les alcalis et leurs carbonates étendus, dédoublable par les acides étendus avec production d'une gomme réductrice.

Nous avons étudié, sur le lapin, la toxicité de cette mucine dissoute dans le carbonate de soude à 1 p. 100. A faible dose, 0 gr. 10 par kilogramme, elle provoque un amaigrissement rapide, de l'entérite, de l'albuminurie, des hémorragies intramusculaires et la mort. 0 gr. 15 produit un abaissement rapide de température et une diarrhée intense; la mort survient en moins d'une journée.

Comme les inflammations des muqueuses s'accompagnent, en général, d'un développement considérable de bactéries, les recherches précédentes permettent de supposer que les cellules bactériennes ne sont pas étrangères à la production des éléments muqueux, si abondants dans ces affections.

IV. — Déterminations de toxicités. Relations entre les fonctions chimiques, la constitution, la grandeur moléculaire des corps et leur pouvoir toxique.

RECHERCHES SUR LES COMPOSÉS DITS « ACÉTONIQUES »

Sur la nocivité des composés acétoniques.
A. Desgrez et G. Saggio, *Bull. Soc. de Biol.*, t. LXIII, p. 288.

Sur l'acétonurie.
A. Desgrez et G. Saggio, Assoc. franç. pour l'Avanc. des Sciences. *Congrès de Reims*, 1907.

On sait que l'acétonémie est une intoxication complexe dont le syndrome le plus caractéristique est la présence, dans les urines, de l'acétone et des acides diacétique et β-oxybutyrique. Ces trois composés sont reliés entre eux par des relations chimiques simples, l'acide β-oxybutyrique pouvant successivement donner naissance aux deux autres; on sait qu'ils dérivent, dans l'économie, des matières protéiques ou des corps gras. Ce qui est beaucoup moins connu, c'est le degré de nocivité et de toxicité de ces trois corps. On a d'abord attribué à l'acétone les accidents du coma diabétique; on admet plus volontiers, aujourd'hui, que le coma est le résultat d'une intoxication produite par les deux acides diacétique et β-oxybutyrique, certains auteurs attribuent néanmoins à l'acide β-oxybutyrique une toxicité que d'autres refusent d'admettre.

Nous nous sommes proposé d'abord de déterminer, sur le lapin, la toxicité des composés acétoniques par voie intraveineuse. Avec des solutions diluées, rendues isotoniques par addition de chlorure de sodium, nous avons trouvé que cette toxicité, faible pour l'acétone, augmente suivant une proportion élevée pour les deux autres corps : celle de l'acide diacétique est deux fois plus forte et celle de l'acide β-oxybutyrique trois fois plus forte que celle de l'acétone.

Il nous a paru, en outre, intéressant de rechercher la toxicité des acides butyrique, propionique et lactique, afin de voir quelle est l'influence du groupement $(CHOH)^{II}$ sur la toxicité d'une même molécule.

Sur ce nouveau point, nous avons trouvé que l'introduction d'une fonction alcool secondaire dans la molécule d'un acide gras en diminue la toxicité. C'est au moins le cas pour les acides butyrique et propionique, beaucoup plus toxiques que les acides β-oxybutyrique et lactique.

Guidés par ces premières déterminations, nous avons pu aborder l'objet principal de notre étude, à savoir la recherche de l'action exercée, à la longue, par les corps acétoniques sur quelques processus nutritifs importants. Ces recherches ont porté sur 4 séries de cobayes mâles, de même âge, de même poids, recevant une même alimentation. Elles ont duré deux mois et demi.

Nous avons fait les constatations suivantes :

1° Le volume d'urine éliminé diminue proportionnellement à la toxicité du composé acétonique injecté. On a déjà signalé que, chez l'homme, les urines acétoniques sont moins abondantes. Nos recherches ont montré que l'on peut reproduire, chez l'animal, cette moindre diurèse avec les trois corps acétoniques.

Nous avons pu reproduire avec les trois composés, mais surtout avec l'acétone et l'acide β-oxybutyrique, l'amaigrissement considérable qui précède fréquemment le coma chez nombre de diabétiques.

2° Relativement au coefficient azoturique, nous avons trouvé :

Témoins	0,74
Animaux injectés d'acétylacétate d'éthyle	0,70
Animaux injectés d'acétone	0,69
Animaux injectés d'acide β-oxybutyrique	0,64

Les fonctions chimiques du foie sont donc diminuées par les trois corps acétoniques, d'une matière très marquée par l'acétone, plus encore par l'acide β-oxybutyrique. Il en résulte qu'à la nocivité propre de ces trois corps s'ajoutera celle des substances insuffisamment élaborées par le foie, et que l'acétonémie doit être comprise comme une intoxication produite par les corps acétoniques et ceux qui, également toxiques, résultent d'une insuffisante élaboration de la matière protéique.

3° La déperdition des matières minérales est exagérée par les trois corps acétoniques. Elle atteint son maximum avec les deux composés acides. On conçoit ici encore quels préjudices en résulteront pour l'organisme, aux points de vue des phénomènes d'osmose, de neutralisation des poisons acides et des phénomènes diastasiques si puissamment favorisés par les éléments minéraux.

Nous avons donc reproduit les effets les mieux connus de l'acétonémie humaine et on peut s'expliquer, par la signification de ces modifications des échanges, les désordres graves qui accompagnent si souvent l'acétonurie.

RECHERCHES SUR LES NITRILES

Sur la toxicité de deux nouveaux nitriles et l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de l'un d'eux.

A. Desgrez, *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. CLII, p. 707.

Le cyanacétylène (nitrile propiolique) et le dicyanacétylène (sous-azoture de carbone), récemment découverts par MM. Moureu et Bongrand, présentent une analogie étroite de constitution avec l'acide cyanhydrique et le cyanogène :

$H - C \equiv Az$ Acide cyanhydrique	$H - C \equiv C - CAz$ cyanacétylène
$CAz \equiv CAz$ Cyanogène	$CAz - C \equiv C - CAz$ Dicyanacétylène

Cette analogie m'a donné l'idée de déterminer la toxicité de ces deux nouveaux corps et de la comparer à celle de l'acide cyanhydrique et du cyanogène. La toxicité du premier est quatre fois moindre que celle de l'acide prussique et celle du second quatre fois moindre que celle du cyanogène. L'effet de l'introduction du groupement acétylénique $(C \equiv C)^{n}$ entre H et CAz ou entre 2 CAz a donc été une diminution très marquée du pouvoir toxique. De plus, cette diminution s'est faite, dans chaque cas, suivant une égale proportion. Toutefois, les deux nouveaux nitriles présentent encore une toxicité qui est, pour le premier, 180 fois, pour le second 37 fois supérieure à celle du nitrile acétique CH^3CAz. J'ai recherché, en outre, si l'hyposulfite de soude, préconisé comme antidote contre les nitriles par MM. Heymans et Masoin, n'atténuerait pas la toxicité des deux nouveaux corps. Ce sel s'est montré excellent antidote du sous-azoture de carbone, mais il a paru dénué d'action vis-à-vis du cyanacétylène.

Influence de la constitution chimique sur la toxicité des nitrites et des amides.

A. Desgrez, *Comptes rendus Acad. des Sciences*, t. CLIII, p. 895.

Comme suite au travail précédent, il m'a paru intéressant de déterminer dans quel sens la toxicité des nitriles se trouve modifiée par le caractère de saturation de leur molécule. Les recherches que j'ai effectuées par voie intraveineuse chez le lapin et par voie sous-cutanée chez le cobaye ont porté sur trois séries de nitriles: 1° acétyléniques (outre le cyanacétylène déjà étudié, j'ai essayé les composés amyl-, hexyl- et phénylpropioliques); 2° éthyléniques acrylique, crotonique et cinnamique); 3° saturés (acétique, propionique, butyrique et caproïque).

Mes déterminations, qui ont été rendues très laborieuses par la faible toxicité d'un certain nombre de ces substances, établissent que les nitriles non saturés sont plus toxiques que les nitriles saturés contenant le même nombre d'atomes de carbone. Dans la série des nitriles non saturés, ce sont les acétyléniques qui sont les plus toxiques. Comme l'avait constaté M. A. Gautier à propos du nitrile acétique, les nitriles saturés sont relativement peu toxiques. Lorsque les nitriles renferment le groupement aromatique C^6H^5, la différence de toxicité est moins accentuée que dans la série grasse entre les nitriles. A un autre point de vue, mes déterminations confirment la démonstration déjà faite par MM. Heymans et Masoin de l'augmentation de la toxicité avec le poids moléculaire. Enfin, quand la comparaison porte sur des nitriles de poids moléculaire à peu près égal, ce sont les nitriles aromatiques qui se montrent le plus toxiques.

La toxicité plus élevée des nitriles non saturés pourrait s'expliquer en admettant la formation, dans l'économie, d'un nitrile à fonction alcool en position α qui est, ainsi que l'a montré M. Verbrugge, plus toxique que le nitrile correspondant à fonction simple. On sait d'ailleurs qu'un tel nitrile à fonction alcool secondaire, comme le nitrile lactique, perd facilement une molécule d'acide cyanhydrique. Mais, avant d'adopter cette hypothèse, j'ai cru devoir rechercher si la toxicité de ces corps ne dépend pas surtout de leur caractère de non-saturation. Dans ce but, j'ai déterminé la toxicité des amides correspondant à quelques-uns des nitriles précédents.

J'ai constaté, par des déterminations qui ont porté sur six amides, que

le caractère de non-saturation augmente la toxicité des amides comme celle des nitriles. Il n'est, dès lors, pas nécessaire, pour expliquer la plus grande toxicité des nitriles non saturés, de supposer qu'ils fixent d'abord de l'eau et perdent ensuite une molécule d'acide cyanhydrique.

De l'influence du poids et de la constitution moléculaire sur la toxicité de quelques composés organiques azotés.

A. Desgrez et G. Dorléans, *Bull. Soc. de Biol.*, t. LXXI, p. 129 et t. LXXII, p. 447.

On a souvent admis que, dans les processus de désassimilation, les molécules deviennent moins toxiques au fur et à mesure qu'elles se simplifient par détachement hydrolytique ou par combustion progressive de leurs atomes de carbone. A cette notion présentée d'une manière aussi générale, il serait possible d'opposer de nombreuses exceptions. Nous avons pensé devoir en rechercher la justification en comparant entre elles les toxicités de substances appartenant à certaines séries, c'est-à-dire douées d'une constitution chimique analogue. Dans ce but, nous avons déterminé l'influence produite sur la toxicité d'une molécule azotée simple par la soudure d'un nombre variable de groupements carbonés. Ces déterminations ont été effectuées sur la grenouille, le cobaye et le lapin. Pour l'observation sur la grenouille, nous avons fait subir à la méthode habituelle la modification suivante qui nous paraît avantageuse.

En nous inspirant du procédé institué par M. Bouchard pour les déterminations de toxicité par voie intraveineuse, nous nous sommes proposé de provoquer la mort en un nombre déterminé de secondes.

Beaucoup d'expérimentateurs indiquent la dose toxique d'une substance pour la grenouille sans spécifier le temps qui s'écoule entre l'injection et la mort. Le temps moyen de mille secondes que nous avons choisi comme délai, entre l'injection et la mort, permet d'observer les phénomènes de l'intoxication, tout en demeurant assez court pour qu'un grand nombre de déterminations puissent être faites en quelques heures. Supposons que la dose donnée dans un premier essai tue en plus de mille secondes, nous l'augmentons progressivement jusqu'à réalisation de l'effet désiré. Si elle tue dans un délai plus court, on la fait varier en sens inverse de la précédente. Quand on a ainsi fixé la dose tuant en un temps voisin de mille secondes, il suffit d'injecter une même dose des substances que l'on désire comparer à la première et de constater si elles tuent en plus ou moins de mille secondes.

Nos recherches ont porté sur l'urée et la monométhylurée, le glycocolle et la sarcosine, les mono, di et triméthylamines, la triéthylamine, la théobromine et la caféine, la pipéridine et l'éthylpipéridine, la cinchonine, la méthyl et la diméthylcinchonine, le méthyl et l'éthyluréthane.

Les résultats fournis par le cobaye et le lapin confirment ceux qui ont été obtenus sur la grenouille par la méthode que nous avions imaginée.

Nous avons ainsi pu conclure que, pour des corps azotés, de constitution chimique analogue et substitués sur l'azote, la toxicité décroît à mesure que la molécule se simplifie par détachement progressif des groupements carbonés rattachés à l'azote.

Ces résultats sont conformes, d'autre part, à la constatation faite par MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet, de la toxicité de l'acétanilide plus faible que celle de son dérivé méthylé, l'exalgine, et à ce fait bien connu de la faible toxicité de la putrescine (tétraméthylène-diamine) relativement à la très forte toxicité de son dérivé tétraméthylé.

Sur la scopolamine.

A. Desgrez et G. Dorléans, *Compte rendu du 38e Congrès de l'Association franç. pour l'avancement des Sciences* (Lille), p. 996.

La scopolamine extraite du *Scopolia atropoïdes* et des plantes voisines n'est plus employée en thérapeutique.

Hesse et Schmidt l'ont identifiée avec l'hyoscine que Merck a introduite dans le commerce et qui l'y a complètement remplacée pour l'usage médico-chirurgical.

C'est donc le bromhydrate d'hyoscine qui est actuellement employé sous le nom de bromhydrate de scopolamine.

Un grand nombre d'auteurs ont étudié les propriétés thérapeutiques de cette substance. Peu d'entre eux ont essayé son action physiologique. Quant aux doses toxiques, pourtant si importantes à connaître, nous ne les avons trouvées indiquées avec précision par aucun auteur.

Des déterminations très nombreuses nous ont permis de fixer la dose de 0 gr. 40 comme mortelle pour 100 grammes de grenouille. Chez le lapin, par injection intraveineuse, nous avons trouvé 0 gr. 25 par kilogramme d'animal.

Une autre déduction de notre travail, c'est que quatre échantillons commerciaux, considérés comme de bonne marque, nous ont donné des

toxicités de 0 gr. 43, 0 gr. 48, 0 gr. 33 et 0 gr. 25. Cette dernière toxicité correspond au produit pur fondant à 169-170°, les autres produits n'entrant en fusion que vers 190-192°. A défaut d'une détermination de toxicité, il faut donc au moins prendre le point de fusion du bromhydrate de scopolamine, avant de l'introduire dans la pratique.

V. — *Recherches se rapportant à l'hygiène.*

SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE DE RÉGÉNÉRATION DE L'AIR CONFINÉ

Sur l'emploi du bioxyde de sodium dans l'étude de la fonction respiratoire.
A. Desgrez et V. Balthazard, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXVIII, p. 361.

Application à l'homme de la régénération de l'air confiné au moyen du bioxyde de sodium.
A. Desgrez et V. Balthazard, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CXXXI, p. 427 et t. CXXXIII, p. 791.

Nous avous publié un exposé complet de ces recherches et de la méthode dans les *Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale;* numéro de juillet 1902.

I. Principe et étude ne la méthode. — Le réactif destiné à régénérer l'air vicié par le séjour d'un animal dans un espace clos doit non seulement dégager l'oxygène nécessaire et absorber l'acide carbonique éliminé, mais encore fixer ou détruire les substances toxiques (hydrogène sulfuré ou phosphoré, toxines, etc.), qui accompagnent l'acide carbonique. C'est dans le but de satisfaire, le mieux possible, à ces trois conditions que nous avons proposé le bioxyde de sodium. Ce corps se décompose *à froid, pnr l'action de l'eau seule*, en produisant de l'oxygène, d'une part, et, de l'autre, un alcali puissant, la soude, qui fixe l'acide carbonique au fur et à mesure de son élimination; mais, dans cette décomposition même, le bioxyde de sodium se comporte comme un *oxydant énergique*, *capable de détruire les substances toxiques et volatiles éliminées par l'organisme.*

Étude du bioxyde de sodium. — Le bioxyde de sodium (Na^2O^2), qui

se prépare industriellement aujourd'hui, est connu depuis les travaux de Vernon-Harcourt, qui en a indiqué la préparation et les principales propriétés. Ce corps a fait le sujet d'un grand nombre de recherches analytiques, industrielles ou thérapeutiques, toutes basées sur son action oxydante en présence de l'eau. Vernon-Harcourt a, en effet, mentionné sa facile décomposition par l'eau, avec production d'oxygène et de soude. Cette réaction n'ayant été indiquée qu'au point de vue qualitatif, nous en avons repris l'étude, en vue de déterminer ses conditions exactes, ainsi que le rendement en oxygène du bioxyde fourni par l'industrie.

Il résulte de nos dosages que l'équation de décomposition

$$Na^2O^2 + H^2O = 2\,NaOH + O$$

est exacte pour le bioxyde de sodium industriel.

II. Action des produits contenus dans l'air confiné sur le bioxyde de sodium. — Le bioxyde de sodium n'est pas attaqué par l'acide carbonique sec ; avec la vapeur d'eau, il donne des hydrates, sans perdre d'oxygène. L'acide carbonique humide, au contraire, décompose ce corps avec formation de carbonate et dégagement d'oxygène.

L'oxyde de carbone se fixe sur le bioxyde de sodium selon l'équation :

$$Na^2O^2 + CO = CO^3Na^2.$$

En faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré sur Na^2O^2, nous avons observé une fixation partielle du gaz ; le produit de la réaction prend feu spontanément au contact de l'air.

On sait que le principe toxique de l'air confiné est surtout formé de toxines volatiles, constituant le poison pulmonaire de MM. Brown-Séquard et d'Arsonval. Comme ces toxines n'ont pas été isolées, nous n'avons pas pu songer à les soumettre à l'action du bioxyde de sodium. Pour montrer cependant combien ce corps peut facilement oxyder une base organique de stabilité moyenne, nous l'avons fait réagir sur l'aniline, $C^6H^5AzH^2$.

Si l'on agite cette base avec de l'eau, on en obtient une solution (1 p. 30, à 15°) qui prend une coloration violette très intense au contact des hypochlorites alcalins. Cette réaction est caractéristique de la présence de l'aniline. Verse-t-on, au contraire, cette solution d'aniline sur un peu de bioxyde de sodium, il y a immédiatement destruction de la

base, l'hypochlorite de soude ne donne plus aucune coloration avec la solution. L'expérience est simple ; elle nous paraît démonstrative.

III. Application aux animaux. — Après avoir étudié en détail les propriétés du bioxyde de sodium au point de vue spécial qui nous intéresse, et avoir ainsi établi les bases de la méthode de régénération que nous proposons, nous avons fait, sur le cobaye et le chien, des expériences qui démontrent nettement la possibilité de prolonger la vie de ces animaux en vase clos, soit en provoquant la décomposition du bioxyde par de l'eau tombant goutte à goutte sur ce corps, soit, plus simplement, en plaçant à côté d'eux du bioxyde de sodium en poudre, l'eau provenant, dans ce cas, de l'air expiré.

IV. Application a l'homme. — Dans les expériences faites sur l'homme le bioxyde de sodium tombe automatiquement dans l'eau du régénérateur, en quantité convenable et réglable suivant les besoins, tandis qu'un appareil de ventilation très simple assure un contact suffisamment renouvelé entre l'air vicié de l'espace clos et le milieu réagissant.

Je n'insisterai pas sur le dispositif des appareils permettant de régénérer l'atmosphère des grands espaces clos, ce dispositif, en effet, est calqué, aux dimensions près, sur celui que nous avons adopté pour l'appareil portatif destiné à l'homme qui doit pénétrer isolément dans les milieux où l'air est irrespirable : incendies, galeries de mine, égouts, fosses d'aisances, chambres de plomb, etc... Comme ce dernier appareil est d'ailleurs celui qui résout le problème de la régénération sous sa forme la plus ardue, étant donné le petit volume d'air dont on dispose, c'est sur sa description et son mode de fonctionnement que je dois surtout insister.

Cet appareil comprend trois parties essentielles :

1° Un distributeur chargé d'assurer la chute régulière du bioxyde de sodium dans l'eau. C'est une boîte prismatique, en acier, divisée en compartiments par dix tablettes horizontales superposées. Grâce à une crémaillère qui se déplace verticalement, un mouvement d'horlogerie déclanche, à intervalles de temps égaux, chacune de ces tablettes chargées de bioxyde de sodium.

2° Une boîte cubique, également en acier, contenant de l'eau et placée sous l'appareil précédent. Au fur et à mesure que les tablettes prennent la position verticale, elles déversent leur bioxyde dans l'eau de cette boîte ; l'oxygène et la soude produits concourent alors simulta-

nément, chacun pour sa part, à la régénération de l'atmosphère initiale.

3° Un petit ventilateur mis en mouvement par un moteur électrique primitivement actionné par des accumulateurs. Dans nos derniers appareils, il est mis en marche par le mouvement d'horlogerie qui assure également la distribution du bioxyde de sodium. Ce ventilateur détermine la circulation continuelle de l'air dans l'appareil et l'espace clos où se trouvait le sujet.

L'air se trouvant légèrement échauffé dans sa régénération même, nous le faisons passer, à sa sortie du milieu réagissant, dans un réfrigérant, qui le ramène à sa température initiale. Ce réfrigérant a d'abord été formé d'une simple glacière, garnie d'un mélange de glace et de sel marin ; nous préférons actuellement utiliser un récipient à chlorure de méthyle qui assure une réfrigération plus parfaite et produit, en même temps, la condensation de l'excès de vapeur d'eau contenue dans l'air régénéré.

Toutes les pièces que nous venons de passer en revue sont réunies entre elles et enfermées dans une boîte en aluminium, de forme circulaire, se fermant hermétiquement par un couvercle également en aluminium, appliqué par des vis à bascule, avec une rondelle de caoutchouc interposée.

L'appareil devant être mis en marche sans aucun retard, dans la plupart des circonstances où il trouvera son application, doit donc toujours être préparé d'avance : à cet effet, le récipient est rempli d'eau et les tablettes chargées de bioxyde. Pour éviter l'altération de ce dernier, une plaque mobile, à charnière, vient obturer l'orifice qui sépare la boîte à bioxyde du régénérateur dans lequel nous avons mis l'eau. Il faut, en outre, mettre l'appareil en marche de l'extérieur ; cette manœuvre comporte le déclanchement du mouvement d'horlogerie, d'une part, le rabattement de la tablette de séparation, de l'autre. Pour le réfrigérant, on le met en marche, au moment du besoin, en ouvrant le robinet placé à l'extérieur de la boîte.

Cette boîte est munie de bretelles qui permettent de la placer, à la façon d'un sac de soldat, sur le dos du sujet ayant déjà revêtu la veste scaphandre. Deux tubes munis de raccords permettent de relier le régénérateur à la veste.

Le poids de l'appareil, prêt à fonctionner, est de 12 kilogrammes.

Deux minutes suffisent, en général, à un homme exercé, pour se mettre en état de l'utiliser immédiatement.

Résultats. — Le dispositif que nous venons de décrire permet un séjour commode de trois quarts d'heure, au minimum, dans l'appareil hermétiquement clos. Le sujet ainsi isolé du milieu extérieur dépense, pour ce laps de temps, 150 grammes environ de bioxyde de sodium; 200 grammes de chlorure de méthyle assurent une réfrigération et une condensation suffisantes pour toute la durée de l'expérience.

Une fois ce premier point établi, nous avions encore à démontrer la parfaite étanchéité du système total : veste, casque, régénérateur, etc... Nous avons, dans ce but, placé un homme muni de l'appareil dans une pièce close, dont l'atmosphère a été rendue irrespirable par la combustion d'une suffisante quantité de sulfure de carbone. L'acide sulfureux produit rendait, en effet, tout séjour impossible dans cette pièce, même pendant le temps le plus court. Notre sujet a pu y séjourner jusqu'à trois quarts d'heure sans ressentir la moindre atteinte du gaz toxique qui l'environnait.

L'appareil que je viens de décrire se prête à des applications multiples. Comme appareil de sauvetage, il peut rendre des services aux sapeurs-pompiers, puisatiers, etc..., à qui il permet de pénétrer dans les espaces envahis par la fumée. Grâce à l'*étanchéité parfaite*, que les méthodes de renouvellement d'air jusqu'ici employées et comparativement expérimentées par nous ne permettaient pas de réaliser, le sapeur-pompier, par exemple, peut affronter les milieux rendus dangereux par la diffusion des gaz les plus toxiques : oxyde de carbone, gaz de l'éclairage, hydrogène sulfuré, etc. Les mineurs, ainsi que les ouvriers des diverses industries chimiques, pourraient y avoir recours non seulement comme moyen de sauvetage, mais encore comme appareil destiné à faciliter, à multiplier les moyens d'exploitation industrielle. Des appareils, basés sur le même principe et de construction analogue, permettraient le séjour d'équipes entières d'ouvriers dans des espaces confinés, tels que galeries souterraines, égouts, tunnels en percement, sous-marins, cabines et chambres de chaufferie dans les navires.

Application de notre méthode en Angleterre.

Dans la séance du 6 juin 1910 (*C. R.*, t. CL, p. 1490), M. Carpentier a présenté à l'Académie des sciences « un appareil respiratoire destiné au

sauvetage des hommes composant l'équipage d'un sous-marin sinistré. Cet appareil a été mis au point en Angleterre où l'Amirauté l'a adopté comme réglementaire. L'appareil se composait essentiellement de deux parties :

« 1° D'un vêtement à manches, en tissu caoutchouté spécial, tout à fait imperméable descendant jusqu'à la ceinture, autour de laquelle il se serre et complété par un casque métallique très léger, recouvert d'un tissu également caoutchouté;

« 2° D'un appareil purificateur d'air, garni d'oxylithe Jaubert (1), disposé à l'intérieur du vêtement sur la poitrine de l'homme qui en fait usage et permettant à celui-ci de vivre pendant une heure dans l'enceinte confinée où il se trouve enfermé.

« L'appareil constitue comme un scaphandre indépendant de toute source d'oxygène extérieur.

« M. Bouchard, à propos de la présentation de M. Carpentier, prend la parole pour rappeler à l'Académie les travaux qu'effectuèrent jadis les docteurs Desgrez et Balthazard sur la régénération de l'air confiné par le bioxyde de sodium. Plusieurs notes insérées aux *Comptes rendus de l'Académie* (6 *février* 1899, 13 *août* 1900, 12 *novembre* 1900, 11 *novembre* 1901) témoignent des résultats que ces savants obtinrent alors, résultats qui les conduisirent à l'établissement d'un vêtement de scaphandrier, dont celui qui est en usage dans la marine anglaise ne paraît **différer que par de simples détails.** »

En terminant un article sur la régénération de l'air confiné, à propos de l'abordage du *Pluviôse* (*Revue scientifique* du 16 juillet 1910), M. A. Rigaut, écrivait :

« Tout récemment, M. Carpentier a présenté à l'Académie des sciences de Paris un appareil de sauvetage appliqué dans la marine anglaise pour les sous-marins. Le fonctionnement de cet appareil est basé sur la réaction utilisée par MM. Desgrez et Balthazard dans le même but. Quant à sa construction et à son mécanisme ils reproduisent, à quelques détails près, le dispositif adopté par les deux autres auteurs français après de nombreuses modifications.

« Nous sera-t-il permis, en terminant, d'exprimer le regret que la

(1) « Oxylithe » est un nom industriel du bioxyde de sodium.

marine anglaise mette si heureusement à profit, sans qu'on y ait peut-être songé en France, des recherches publiées dans notre pays depuis plus de dix ans ? »

SUR LES PTOMAÏNES DES CONSERVES DE POISSONS ET DE CRUSTACÉS

A. Desgrez et F. Caius, *Comptes rendus Acad. d. Sciences*, t. CLII, p. 893.

La question de la toxicité que présentent parfois les conserves alimentaires intéresse l'hygiéniste et l'industriel. Comme une base organique trouvée dans une conserve alimentaire peut être aussi bien une ptomaïne qu'une leucomaïne, c'est-à-dire être produite par les micro-organismes et par les cellules animales, l'expert chargé de l'examen d'une conserve se trouve souvent embarrassé. Ces considérations m'ont suggéré l'idée de faire avec M. Caius une étude systématique des conserves les plus sujettes à altérations.

Nos recherches ont porté sur dix-huit boîtes de conserves, de poids variant entre 125 grammes et 10 kilogrammes et provenant de cinq maisons différentes. Ces conserves contenaient : thon, sardines et maquereaux à l'huile, harengs et maquereaux au vin blanc, homard et saumon.

Pour l'extraction des alcaloïdes, nous avons employé la méthode de Stas-Otto, avec épuisements successifs par l'éther, le chloroforme et l'alcool amylique préalablement purifiés. Parmi les réactifs généraux, le réactif de Bouchardat nous a paru le plus sensible.

Pour caractériser les ptomaïnes, nous avons eu recours d'abord à la réaction classique due à Selmi (formation de bleu de Prusse par le perchlorure de fer étendu et le ferricyanure de potassium), puis à la réaction par l'acide nitrique et l'ammoniaque, qui donne une coloration jaune plus ou moins foncée. Cette dernière réaction présente, selon nous, le maximum de sensibilité.

Les ptomaïnes des conserves précédentes sont, en presque totalité, solubles dans l'éther. Elles constituent des liquides plus ou moins huileux, de couleur jaune pâle et d'odeur aromatique non définie, sauf cependant les bases du homard et du saumon qui dégagent une odeur très marquée de punaise. Après avoir comparé divers procédés de dosage,

nous nous sommes arrêtés à la méthode qui consiste à peser les alcaloïdes sous forme de chlorhydrates, à l'abri de l'humidité de l'air. Le procédé colorimétrique, basé sur les propriétés réductrices des ptomaïnes, nous a donné des résultats quelquefois exacts, mais assez souvent infidèles.

Analysées au moment de l'ouverture des boîtes, toutes les conserves citées plus haut renfermaient des ptomaïnes, suivant une proportion comprise entre 0 gr. 20 et 0 gr. 60 par kilogramme.

Pour une même conserve, préparée dans des conditions identiques, la proportion de ptomaïnes est sensiblement constante. Des procédés différents de préparation (addition de feuilles aromatisées ou de tomates, absence de peau, d'arêtes, de queues) entraînent des variations dans la quantité de ptomaïnes produites. Les conserves de poissons entiers (avec arêtes et peau) contiennent plus de ptomaïnes (0 gr. 47 par kilogramme) que les conserves de thon, de homard et de saumon (0 gr. 30 par kilogramme).

Dans les boîtes à contenu homogène (thon, saumon) la quantité de ptomaïnes est plus grande au centre qu'à la périphérie. Ce fait s'explique peut-être par une stérilisation imparfaite des parties centrales moins chauffées. Quand les poissons sont entiers, harengs, sardines, maquereaux, il y a des écarts notables par chaque individu examiné.

Les ptomaïnes ne commencent à augmenter de façon appréciable que deux jours après l'ouverture des boîtes. Nous avons constaté que, dans les boîtes ouvertes, l'huile n'entrave pas la formation des ptomaïnes, mais semble, au contraire, favoriser leur développement.

Détail important : à l'ouverture des boîtes, nous n'avons trouvé de gaz, surtout de gaz putride, que dans quelques cas seulement. Ce fait semble indiquer que les ptomaïnes s'étaient formées *avant la mise en boîte* des conserves. Il importerait, d'ailleurs, de savoir si une fraction des bases ainsi constatées n'existe pas dans le poisson frais, si ces bases n'ont pas pris naissance avant ou pendant la préparation de la conserve, enfin quel est leur degré de toxicité.

Nous continuons nos recherches à ces divers points de vue.

Je dois cependant ajouter que nous avons constaté que les bases ainsi isolées sont relativement peu toxiques et qu'ingérées à faible dose, elles paraissent exercer, comme l'a établi M. Armand Gautier pour celles qu'il a trouvées dans l'huile de foie de morue, une action favorable sur l'appétit et la nutrition générale.

ORGANISATIONS D'ORDRE SCIENTIFIQUE PUBLICATIONS DIVERSES

I. — En 1902, j'ai pris l'initiative de l'érection à Langres, sa ville natale, d'un monument à la mémoire d'Auguste Laurent, l'un des créateurs des doctrines chimiques modernes. A la cérémonie d'inauguration, présidée par M. Mougeot, ministre de l'Agriculture, et honorée de la présence de M. Armand Gautier, délégué de l'Académie des sciences, j'ai retracé la vie et l'œuvre de Laurent dans un discours publié le lendemain, 24 août 1903, par *le Spectateur de Langres*.

II. — Comme secrétaire du Conseil de l'Association française pour l'avancement des sciences, poste dans lequel j'ai eu l'honneur de succéder à M. le professeur Gariel, j'ai organisé les Congrès de Reims (1907), Clermont-Ferrand (1908), Lille (1909), Toulouse (1910), Dijon (1911) et Nîmes (1912), chacun de ces Congrès comprenant 20 sections scientifiques différentes. J'ai dirigé la publication des deux volumes consacrés aux comptes rendus de chaque session. De plus, j'ai organisé les conférences que l'Association française fait, chaque année, à Paris, à l'Hôtel des Sociétés savantes.

III. — *Au Bulletin de la Société chimique de France*, j'ai fait, pendant quinze ans, une partie des extraits des travaux étrangers relatifs aux alcaloïdes et aux sujets de chimie biologique.

IV. — Conférences : au laboratoire de M. Friedel, une conférence sur les carbures acétyléniques et deux conférences sur les leucomaïnes et les ptomaïnes; au Congrès colonial de 1904, une conférence sur l'alimentation aux colonies.

V. — Discours prononcés aux obsèques de M. Phisalix le 18 mars 1906 et à l'inauguration, à Mouthier (Doubs), de la place Césaire-Phisalix, cérémonie présidée par M. Georges Leygues (11 septembre 1908). Ces discours

ont été publiés par *la Dépêche républicaine de Franche-Comté*, le 19 mars 1906 et le 12 septembre 1908.

Notice sur la vie et les travaux de C. Phisalix (*Arch. de Parasitologie*, publiées par M. Raphaël Blanchard, t. XIV, pp. 54 à 153; 1910).

VI. — MM. A. Gilbert et L. Fournier ont bien voulu me confier la rédaction du *Précis de chimie médicale* dans la bibliothèque du doctorat en médecine qu'ils font paraître à la librairie Baillière. Ce *Précis*, qui comprendra 400 pages environ, est actuellement sous presse.

TRAVAUX EFFECTUÉS SOUS LA DIRECTION DE M. DESGREZ

Je crois devoir terminer cette notice par une liste des thèses dont j'ai inspiré ou seulement dirigé les recherches.

I. — Au laboratoire de M. le professeur Bouchard :

L'alimentation sous-cutanée; M. Mariani, 1897.

La participation de l'organisme dans l'immunité; M. de Nittis, 1898.

La toxicité de la sueur normale et pathologique; M. Mavrojannis, 1898.

La glycosurie dans la grossesse, sa fréquence, sa nature, son mécanisme. Introduction à l'étude de la nutrition dans l'état puerpéral; M. Brocard, 1898.

Influence de quelques alcools à fonction simple ou complexe sur la digestion des albuminoïdes par la pepsine ou la trypsine; M. E. Laborde, 1899.

Du ralentissement de la nutrition dans le diabète; M. Brizard, 1900.

Les coefficients urinaires dans les cirrhoses; M. Durandeau, 1900.

Sur l'alimentation par voie sous-cutanée; M. Perrier, maître de conférences à la Faculté des sciences de Caen, 1900.

Étude du chimisme gastrique dans les dermatoses. Rapport du chimisme urinaire et du chimisme gastrique; M. Ayrignac, 1901.

De l'obésité; M. G. Leven, 1901.

Recherches sur les fonctions du foie et du rein dans les gastro-entérites et quelques autres maladies infectieuses; M. P. Merklen, 1901.

Recherches sur la molécule urinaire élaborée moyenne et le rapport azoturique dans le rhumatisme chronique progressif; M. Borst, 1902.

Étude sur les urines des goutteux; M. G. Villaret, 1902.

Les éliminations urinaires dans les néphrites chroniques scléreuses; M. Burthe, 1902.

Contribution à l'histoire des composés organiques du phosphore, M. Gillot, 1903.

Contribution à l'étude des troubles de la nutrition dans la syphilis. Action du traitement mercuriel; M. Moog, 1903.

Les insuffisances de la croissance; M. SAMNÉ, 1904.

Valeur de quelques données urologiques dans les affections du foie; M. CHUCHE, 1904.

Recherches de physiologie expérimentale sur quelques ferments du foie; M. PERMILLEUX, 1904.

Contribution à l'étude de l'acétonurie au point de vue clinique; M. MAUBAN, 1905.

Contributions à l'étude des échanges nutritifs dans la tuberculose; M. LUCET, 1905.

Contribution à l'étude de la nutrition dans les états mélancoliques; M. VIEL, 1907.

Étude sur le rhumatisme chronique, progressif et déformant; M. DEGLOS, 1907.

II. — AU LABORATOIRE DES TRAVAUX PRATIQUES :

Recherches expérimentales sur l'acidose; contribution à l'étude de la pathogénie du coma diabétique; R. VIOLLE, 1910.

Sur les sels de l'urée et leur constitution chimique; M. A.-J. CORNET, 1910.

De l'acide phosphorique dans les principales farines alimentaires commerciales; M. P. RENGNIEZ, 1911.

Essais d'alimentation à l'aide des produits abiurétiques fournis par l'hydrolyse de la viande; M. DE POSEN, 1911.

INDEX

3232. — Tours, Imprimerie E. Arrault et Cie.